

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 487/04, A61K 31/53		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/24433
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Mai 1999 (20.05.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06910			
(22) Internationales Anmeldedatum: 31. Oktober 1998 (31.10.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 50 085.4 12. November 1997 (12.11.97) DE 198 12 462.7 23. März 1998 (23.03.98) DE 198 40 289.9 4. September 1998 (04.09.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstrasse 3, D-42929 Wermelskirchen (DE). ES-SAYED, Mazen [DE/DE]; Claudiusweg 3, D-42115 Wuppertal (DE). HANING, Helmut [DE/DE]; Claudiusweg 3, D-42115 Wuppertal (DE). SCHENKE, Thomas [DE/DE]; Mühlenstrasse 113, D-51469 Bergisch Gladbach (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, D-42113 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestrasse 73, D-42115 Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus			
		(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	
		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: 2-PHENYL SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINONES AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS			
(54) Bezeichnung: 2-PHENYL-SUBSTITUIERTE IMIDAZOTRIAZINONE ALS PHOSPHODIESTERASE INHIBITOREN			
<div style="text-align: center;"><p>(I)</p></div>			
(57) Abstract <p>The invention relates to 2-phenyl substituted imidazotriazinones with short, unbranched alkyl radicals in position 9 in accordance with general formula (I). Said 2-phenyl substituted imidazotriazinones are produced from the corresponding 2-phenyl imidazotriazinones by chlorosulphonation and subsequent reaction with the amines. These compounds inhibit cGMP-metabolising phosphodiesterases and are suitable for use as the active agents in medicaments for treating cardiovascular and cerebrovascular diseases and/or diseases of the urogenital system, especially for treating erectile dysfunction.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinone mit kurzen, unverzweigten Alkylresten in der 9-Position gemäß der allgemeinen Formel (I) werden aus den entsprechenden 2-Phenyl-imidazotriazinonen durch Chlorsulfonierung und anschließender Umsetzung mit den Aminen hergestellt. Die Verbindungen hemmen cGMP-metabolisierende Phosphodiesterasen und eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen und/oder Erkrankungen des Urogenitalsystems, insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

2-PHENYL-SUBSTITUIERTE IMIDAZOTRIAZINONE ALS PHOSPHODIESTERASE INHIBITOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Phenyl-substituierte Imidazotriazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als
5 Inhibitoren cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen.

In der Offenlegungsschrift DE 28 11 780 sind Imidazotriazine als Bronchodilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches Adenosin-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, Nomenklatur
10 nach Beavo: PDE-III und PDE-IV) beschrieben. Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosin-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's, Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) PDE-I, PDE-II und PDE-V) ist nicht beschrieben. Es werden keine Verbindungen beansprucht, die eine Sulfonamidgruppe im Arylrest in der 2-Position
15 enthalten. Weiterhin werden Imidazotriazinone in FR 22 13 058, CH 59 46 71, DE 22 55 172, DE 23 64 076 und EP 000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer Wirkung beschrieben werden.

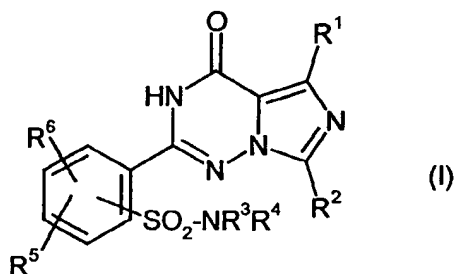
20 In WO 94/28902 werden Pyrazolopyrimidinone beschrieben, die sich für die Behandlung von Impotenz eignen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren von entweder einer oder mehrerer der cyclisches Guanosin 3',5'-monophosphat metabolisierenden
25 Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's). Entsprechend der Nomenklatur von Beavo und Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) handelt es sich um die Phosphodiesterase Isoenzyme PDE-I, PDE-II und PDE-V.

Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation
30

der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J.C. Stoclet, T. Keravis, N. Komasa and C. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt 2-Phenyl-substituierte Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I)



in welcher

10

R^1 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^2 für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

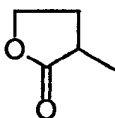
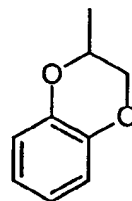
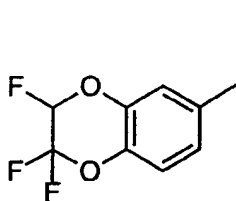
15

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder

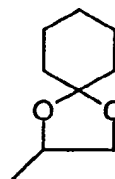
20

für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, und die gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Benzyl-oxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch Reste der Formeln $-SO_3H$, $-(A)_n-NR^7R^8$, $-O-CO-NR^7R^8$, $-S(O)_n-R^9$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$,

25



und/oder



substituiert ist,

worin

5

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

A einen Rest CO oder SO₂ bedeutet,

10 R⁷, R^{7'}, R⁸ und R^{8'} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten, oder

15 Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 6-gliedrigen ungesättigten, partiell ungesättigten oder gesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls

20 ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(SO₂)_c-NR¹²R¹³ substituiert sind,

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und $R^{8'}$ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist,

15

20

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

und

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30

oder

R^7 und R^8 und/oder $R^{7'}$ und $R^{8'}$ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{16}$ enthalten kann,

5

worin

10

R^{16} Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl, einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist, oder

15

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

R^9 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

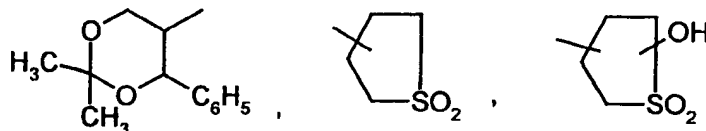
und/oder die oben unter R^3/R^4 aufgeführte Alkylkette gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel $-NR^{17}$ enthalten kann, substituiert ist,

30

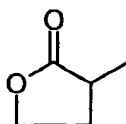
worin

- R¹⁷ Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 10 und wobei Aryl und der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, -SO₃H, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und/oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR¹⁸R¹⁹ substituiert sind,
- 15 worin
- R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 20 und/oder
- R³ oder R⁴ für eine Gruppe der Formel -NR²⁰R²¹ steht,
- 25 worin
- R²⁰ und R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁸ und R¹⁹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- 30 und/oder

R³ oder R⁴ für Adamantyl stehen, oder
für Reste der Formeln



oder



stehen,

5 oder für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus stehen, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel -NR²² enthalten kann,

10

worin

R²² die oben angegebene Bedeutung von R¹⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder

15

Carboxyl, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

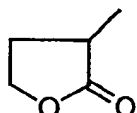
20

und wobei Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Triazolyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und/oder durch Gruppen der Formeln -SO₃H, -OR²³, (SO₂)_eNR²⁴R²⁵, -P(O)(OR²⁶)(OR²⁷) substituiert sind,

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5 R^{23} einen Rest der Formel



bedeutet, oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit
10 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuran-yl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxy-carbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach,
gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy
15 mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-CO-NR^{28}R^{29}$
oder $-CO-R^{30}$ substituiert ist,

20

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoff-
25 atomen bedeuten, oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedri-
gen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein
weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O enthalten kann,

und

R^{30} Phenyl oder Adamantyl bedeutet,

5

R^{24} und R^{25} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10

R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

15

und/oder Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder durch Gruppen der Formel $-SO_2-R^{31}$, $P(O)(OR^{32})(OR^{33})$ oder $-NR^{34}R^{35}$ substituiert ist,

20

worin

R^{31} Wasserstoff bedeutet oder die oben angegebene Bedeutung von R^9 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

25

R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

R³⁴ und R³⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel -NR³⁶ enthalten kann,

5 worin

R³⁶ Wasserstoff, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, ungesättigten oder gesättigten oder partiell ungesättigten, gegebenenfalls benzo-kondensierten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N, O oder einen Rest der Formel -NR³⁷ enthalten kann,

15

worin

20

R³⁷ Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formel -(D)_fNR³⁸R³⁹, -CO-(CH₂)_g-O-CO-R⁴⁰, -CO-(CH₂)_h-OR⁴¹ oder -P(O)(OR⁴²)(OR⁴³) substituiert ist,

25

30

worin

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2, 3 oder 4
bedeuten,

5

und

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

D eine Gruppe der Formel -CO oder -SO₂ bedeutet,

R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene
Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben,

15

R⁴⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen bedeutet,

R⁴¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen bedeutet,

20

R⁴² und R⁴³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen bedeuten,

25

oder

R³⁷ einen Rest der Formel -(CO)_i-E bedeutet,

worin

30

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

E Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

5

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, $-\text{SO}_3\text{H}$, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch einen Rest der Formel $-\text{SO}_2-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, substituiert sind,

10

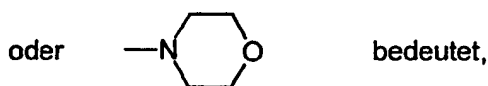
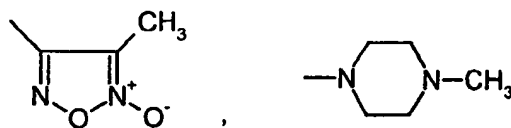
worin

15

R^{44} und R^{45} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

E Reste der Formeln



20

und der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl,

geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$,



5 substituiert ist,

worin

10 R^{46} und R^{47} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{48} Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 j eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

20 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} haben,

25 und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-SO_3H$, $-NR^{51}R^{52}$ oder $P(O)OR^{53}OR^{54}$ substituiert ist,

worin

5 R^{51} und R^{52} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Carboxyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben,

15 und/oder das Alkyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel
-NR⁵¹R⁵² substituiert sein kann,

worin

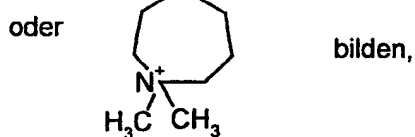
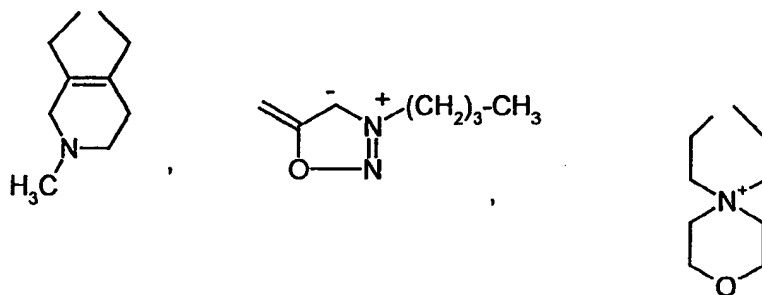
20 $R^{51'}$ und $R^{52'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{51} und R^{52} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25 und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteratomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls auch über eine N-Funktion verknüpft, substituiert ist, wobei die Ringsysteme ihrerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

30

oder

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



5

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

10 und deren Salze, Hydrate, N-Oxide und isomere Formen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-

15 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

20

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

15 Heterocyclus, gegebenenfalls benzokondensiert, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Azepin, Diazepin, Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzo[b]thiophen, Benzo[b]furanyl, Pyridyl, Thienyl, Tetrahydrofuranyl, 20 Tetrahydropyranyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, Pyrrolidiny, Piperaziny, N-Methylpiperaziny oder Piperidiny. Bevorzugt sind Chinolyl, Furyl, Pyridyl, Thienyl, Piperidiny, Pyrrolidiny, Piperaziny, Azepin, Diazepin, Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Morpholiny und Thiomorpholiny.

30 Ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Ethylcarbonyl.

Ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, 1 bis 6, 1 bis 8 und 1 - 10 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl und n-Decyl. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 3, 1 bis 4 bzw. 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Cycloalkyl mit 3 bis 8 bzw. 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Cycloalkyloxy mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclohexyloxy, Cycloheptyloxy oder Cyclooctyloxy. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy und Cyclohexyloxy.

5

Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

10

Ein 5- bis 6-gliedriger bzw. 7-gliedriger gesättigter Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann steht im Rahmen der Erfindung und in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituenten beispielsweise für Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranlyl. Bevorzugt sind Morpholinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl.

15

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 oder 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thiazolyl.

20

Ein 5- bis 6-gliedriger ungesättigter, partiell ungesättigter und gesättigter Heterocyclus, der bis zu 3 bzw. 4 Heteroatome aus der Reihe S, O und/oder N enthalten kann, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidyl, Piperazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Furyl und Thiazolyl.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Salze, können auch als Hydrate vorliegen. Im Rahmen der Erfindung werden unter Hydraten solche Verbindungen verstanden, die im Kristall Wasser enthalten. Solche Verbindungen können ein oder mehrere, typischerweise 1 bis 5, Äquivalente Wasser enthalten. Hydrate

30

lassen sich beispielsweise herstellen, indem man die betreffende Verbindung aus Wasser oder einem wasserhaltigen Lösungsmittel kristallisiert.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5

in welcher

R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

10

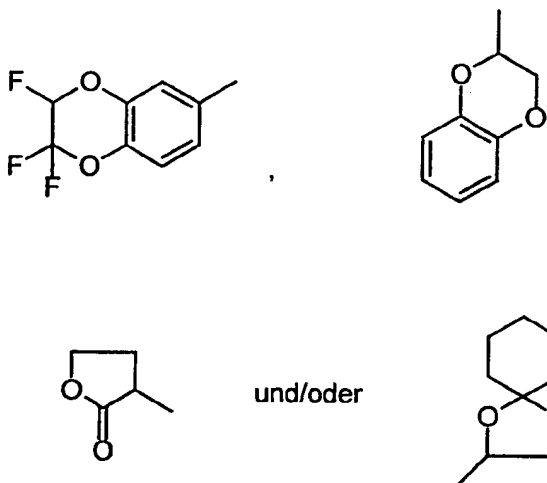
R^2 für geradkettiges Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder

15

für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, und die gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen und/oder durch Reste der Formeln $-SO_3H$, $-(A)_a-NR^7R^8$, $-O-CO-NR^7R^8$, $-S(O)_b-R^9$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$,

20



substituiert ist,

worin

5

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

A einen Rest CO oder SO₂ bedeutet,

10

R⁷, R^{7'}, R⁸ und R^{8'} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten, oder

Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, Piperidyl und Pyridyl bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(SO₂)_c-NR¹²R¹³ substituiert sind,

15

20

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

oder

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und $R^{8'}$ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

10

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist,

15

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

und

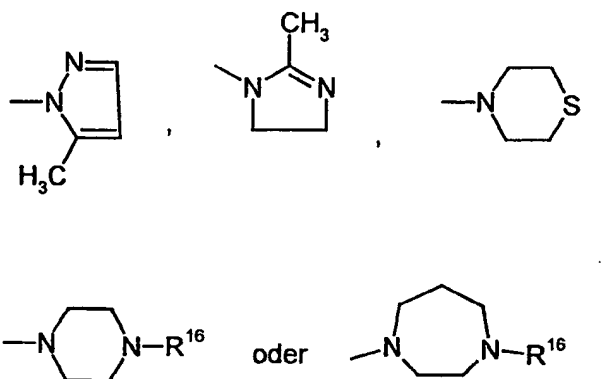
25

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

R^7 und R^8 und/oder $R^{7'}$ und $R^{8'}$ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Triazolyling oder Reste der Formeln

30



bilden,

worin

5

R^{16} Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder N-Methylpiperazinyl bedeutet, oder

10

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

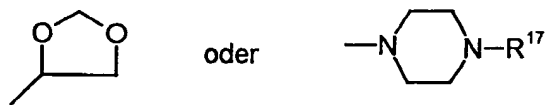
R^9 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

und/oder die unter R^3/R^4 aufgeführte Alkylkette gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Pyrrolidinyl, Pyrimidyl, Morpholinyl, Furyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

5

R^{17} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach
gleich oder verschieden durch Hydroxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10

und wobei Phenyl und die Heterocyclen gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Nitro, Fluor, Chlor, $-SO_3H$, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und/oder durch einen Rest der Formel $-SO_2NR^{18}R^{19}$ substituiert sind,

20

worin

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

und/oder

R^3 oder R^4 für eine Gruppe der Formel $-NR^{20}R^{21}$ steht,

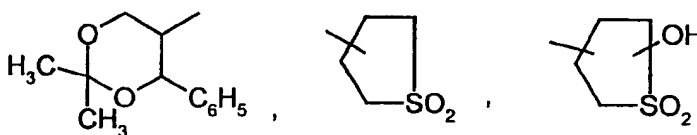
worin

R^{20} und R^{21} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5

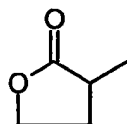
und/oder

R^3 oder R^4 für Adamantyl stehen, oder
für Reste der Formeln



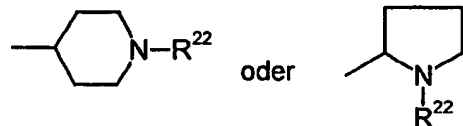
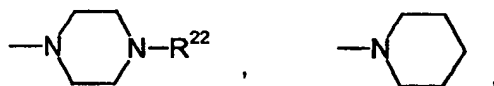
10

oder



stehen,

oder für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, Morpholinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Chinolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder für Reste der Formeln



oder

stehen,

15

worin

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^{16} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder

Carboxyl, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

und wobei Cycloalkyl, Phenyl und/oder die Heterocyclen gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Triazolyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro und/oder durch Gruppen der Formeln $-SO_3H$, $-OR^{23}$, $(SO_2)_eNR^{24}R^{25}$, $-P(O)(OR^{26})(OR^{27})$ substituiert sind,

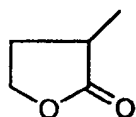
10

worin

15

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{23} einen Rest der Formel



bedeutet, oder

Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl bedeutet,

20

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Benzyloxy, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyloxycarbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

25

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-\text{CO}-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$
oder $-\text{CO}-\text{R}^{30}$ substituiert ist,

worin

5

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoff-
atomen bedeuten, oder

10

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-,
Pyrrolidinyl- oder Piperidinyling bilden,

und

15

R^{30} Phenyl oder Adamantyl bedeutet,

R^{24} und R^{25} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit
dieser gleich oder verschieden sind,

20

R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit
dieser gleich oder verschieden sind

25

und/oder Cycloalkyl, Phenyl und/oder die Heterocyclen gegebenenfalls durch
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substi-
tuiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl,
Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Triazolyl oder durch Gruppen
der Formel $-\text{SO}_2-\text{R}^{31}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{32})(\text{OR}^{33})$ oder $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ substituiert ist,

worin

30

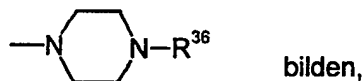
R^{31} die oben angegebene Bedeutung von R^9 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

5 R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

10

R^{34} und R^{35} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Triazolyl- oder Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel



bilden,

15

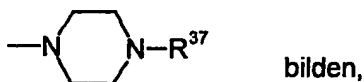
worin

R^{36} Wasserstoff, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

oder

25 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinylring oder einen Rest der Formel



bilden,

worin

5 R³⁷ Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formel $-(D)_fNR^{38}R^{39}$, $-CO-(CH_2)_g-O-CO-R^{40}$, $-CO-(CH_2)_h-OR^{41}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

10

worin

15

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

und

20

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D eine Gruppe der Formel $-CO$ oder $-SO_2$ bedeutet,

25

R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben,

R⁴⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

R⁴¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R⁴² und R⁴³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10 R³⁷ einen Rest der Formel -(CO)_i-E bedeutet,

worin

15 i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

E Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Benzyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Furyl bedeutet, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Nitro, Fluor, Chlor, -SO₃H, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch einen Rest der Formel -SO₂-NR⁴⁴R⁴⁵, substituiert sind,

20 worin

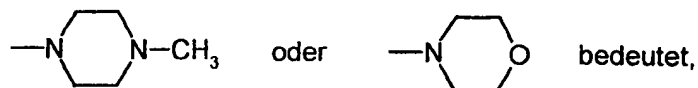
25

R⁴⁴ und R⁴⁵ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁸ und R¹⁹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

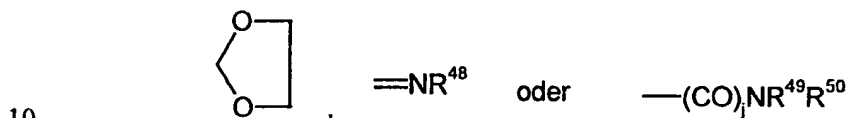
30

E Reste der Formeln



5 und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis

10 jeweils zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro und Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$,



substituiert sind,

worin

15 R^{46} und R^{47} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

20 R^{48} Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 j eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

25 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} haben,

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Carboxyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-SO_3H$, $-NR^{51}R^{52}$ oder $P(O)OR^{53}OR^{54}$ substituiert ist,

10 worin

R^{51} und R^{52} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Carboxyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben,

20

und/oder das Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{51'}R^{52'}$ substituiert sein kann,

worin

25

$R^{51'}$ und $R^{52'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{51} und R^{52} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

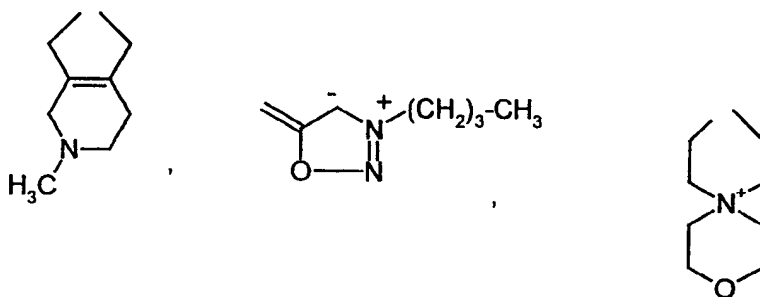
30

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch Phenyl, Pyridyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Terazolyl, gegebenenfalls auch über eine N-Funktion

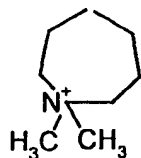
verknüpft, substituiert sind, wobei die Ringsysteme ihrerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

5 oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



oder



bilden,

10

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,

und deren Salze, N-Oxide, Hydrate und isomere Formen.

15

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

20

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

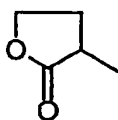
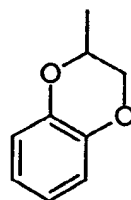
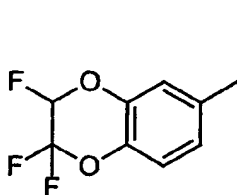
R² für geradkettiges Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

5

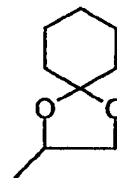
R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, oder

10

für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, und die gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder durch Reste der Formeln -SO₃H, -(A)_a-NR⁷R⁸, -O-CO-NR⁷R⁸, -S(O)_b-R⁹, -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹),



und/oder



15

substituiert ist,

worin

20

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

A einen Rest CO oder SO₂ bedeutet,

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und $R^{8'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten,
oder

Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, Piperidinyll und
Pyridyl bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegeben-
enfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy,
Nitro, Carboxyl, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy
oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder
durch eine Gruppe der Formel $-(SO_2)_c-NR^{12}R^{13}$ substituiert sind,

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoff-
atomen bedeuten,

oder

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und $R^{8'}$ Methoxy bedeuten, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
bedeuten, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschie-
den durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Phenyl, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlen-
stoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{14}R^{15}$ sub-
stituiert ist,

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

und

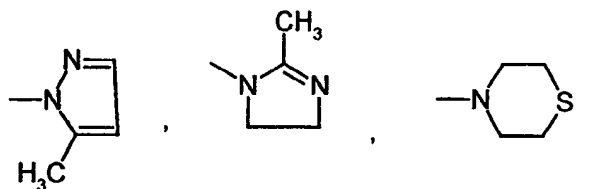
5

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

10

R^7 und R^8 und/oder $R^{7'}$ und $R^{8'}$ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Triazolyling oder Reste der Formeln



bilden,

15

worin

R^{16} Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder N-Methylpiperazinyl bedeutet, oder

20

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

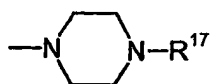
R^9 Methyl bedeutet,

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

5 und/oder die unter R^3/R^4 aufgeführte Alkylkette gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Morpholinyl, Furyl, Tetrahydrofuranlyl oder durch Reste der Formeln



oder



substituiert ist,

10

worin

R^{17} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Acetyl oder Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20

und wobei Phenyl und die Heterocyclen gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, $-SO_3H$, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und/oder durch einen Rest der Formel $-SO_2NR^{18}R^{19}$ substituiert sind,

25

worin

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

R^3 oder R^4 für eine Gruppe der Formel $-NR^{20}R^{21}$ steht,

5

worin

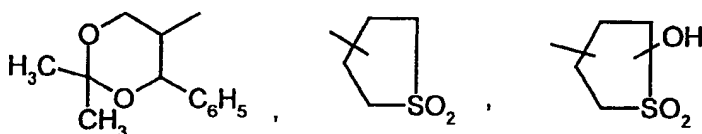
R^{20} und R^{21} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10

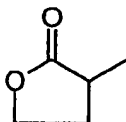
und/oder

R^3 oder R^4 für Adamantyl stehen, oder

für Reste der Formeln



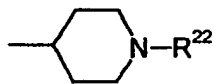
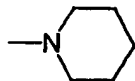
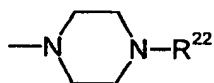
oder



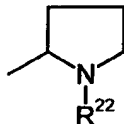
stehen,

15

oder für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, Morpholinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Chinolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder für Reste der Formeln



oder



stehen,

worin

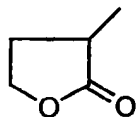
- 5 R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^{16} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
Formyl oder Acetyl bedeutet,

- 10 und wobei Cycloalkyl, Phenyl und/oder die Heterocyclen gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Triazolyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro und/oder durch Gruppen der Formeln $-SO_3H$, $-OR^{23}$, $(SO_2)_eNR^{24}R^{25}$, $-P(O)(OR^{26})(OR^{27})$ substituiert sind,

- 15 worin

- e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

- R^{23} einen Rest der Formel



bedeutet, oder

20

Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet,
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl,

5

Cyclohexyl, Benzyloxy, Tetrahydropyranyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyloxycarbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Methoxy, Hydroxy, Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-CO-NR^{28}R^{29}$ oder $-CO-R^{30}$ substituiert ist,

10

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

15

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinyling bilden,

und

20

R^{30} Phenyl oder Adamantyl bedeutet,

R^{24} und R^{25} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

30

und/oder Cycloalkyl, Phenyl und/oder die Heterocyclen gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimi-

dyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Triazolyl oder durch Gruppen der Formel $-\text{SO}_2-\text{R}^{31}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{32})(\text{OR}^{33})$ oder $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ substituiert ist,

worin

5

R^{31} Methyl bedeutet,

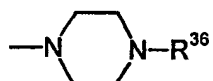
R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist, oder

15

R^{34} und R^{35} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Triazolyl- oder Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel



bilden,

worin

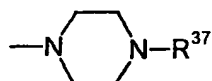
20

R^{36} Wasserstoff, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

25

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinylring oder einen Rest der Formel



bilden,

worin

5 R^{37} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder
 10 verschieden durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formel $-(D)_fNR^{38}R^{39}$, $-CO-(CH_2)_g-O-CO-R^{40}$, $-CO-(CH_2)_h-OR^{41}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

15 worin

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,

und

20

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D eine Gruppe der Formel $-CO$ oder $-SO_2$ bedeutet,

25 R^{38} und R^{39} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^7 und R^8 haben,

R^{40} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R⁴¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R⁴² und R⁴³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

10 R³⁷ einen Rest der Formel -(CO)_i-E bedeutet,

worin

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

E Cyclopentyl, Benzyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Furyl bedeutet, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Nitro, Fluor, Chlor, -SO₃H, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -SO₂-NR⁴⁴R⁴⁵, substituiert sind,

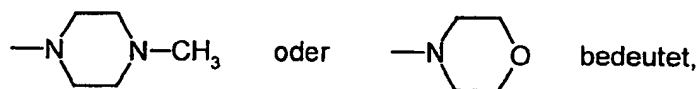
20

worin

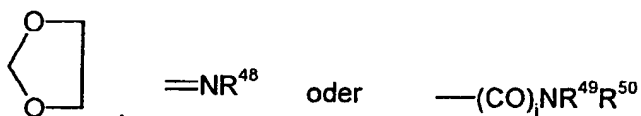
25 R⁴⁴ und R⁴⁵ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁸ und R¹⁹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

E Reste der Formeln



5 und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom, gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 3 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$,



10 substituiert sind,

worin

15 R^{46} und R^{47} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{48} Hydroxy oder Methoxy bedeutet,

20 j eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} haben,

25

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebe-

nenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Carboxyl, Cyclopropyl, Cycloheptyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ oder $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{53}\text{OR}^{54}$ substituiert ist,

worin

R^{51} und R^{52} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Carboxyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben,

und/oder das Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Methoxy oder durch eine Gruppe der Formel $-\text{NR}^{51'}\text{R}^{52'}$ substituiert sein kann,

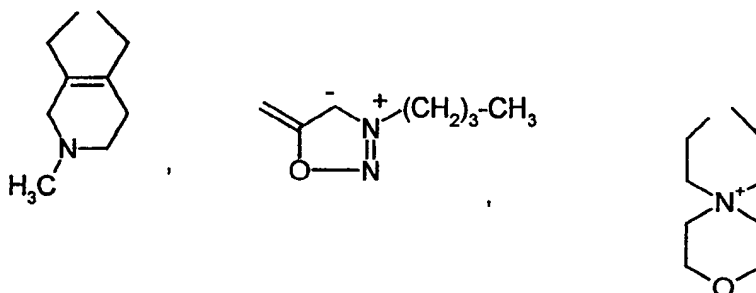
worin

$\text{R}^{51'}$ und $\text{R}^{52'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{51} und R^{52} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

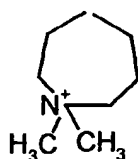
und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch Phenyl, Pyridyl, Piperidiny, Pyrrolidiny oder Tetrazoly, gegebenenfalls auch über eine N-Funktion verknüpft, substituiert sind, wobei die Ringsysteme ihrerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können ,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



oder



bilden,

5

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

10 und deren Salze, N-Oxide, Hydrate und isomere Formen.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15

R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für Ethyl oder Propyl steht,

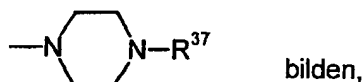
20 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu

zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

oder

5

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyll-, Morpholinyl-, Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel



10

worin

15

R^{37} Wasserstoff, Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formeln $-(D)_fNR^{38}R^{39}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

20

worin

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

D eine Gruppe der Formel $-CO$ bedeutet,

R^{38} und R^{39} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R^{42} und R^{43} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

5

R^{37} Cyclopentyl bedeutet,

10

und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 3 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$ oder $-(CO)_iNR^{49}R^{50}$ substituiert sind,

15

worin

R^{46} und R^{47} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

20

j eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

25

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten

30

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl oder durch einen Rest der Formel $P(O)OR^{53}OR^{54}$ substituiert ist,

worin

5 R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl
bedeuten,

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoff-
atom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch über N-verknüpftes
Piperidinyl oder Pyrrolidinyl substituiert sind,

10

R^5 für Wasserstoff steht,

und

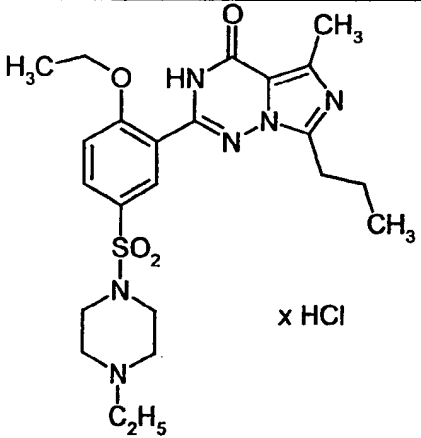
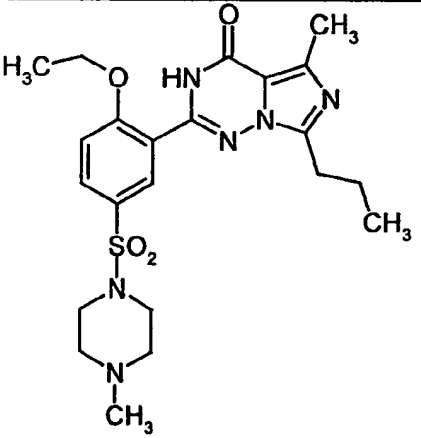
15 R^6 für Ethoxy oder Propoxy steht,

und deren Salze, Hydrate, N-Oxide und isomere Formen.

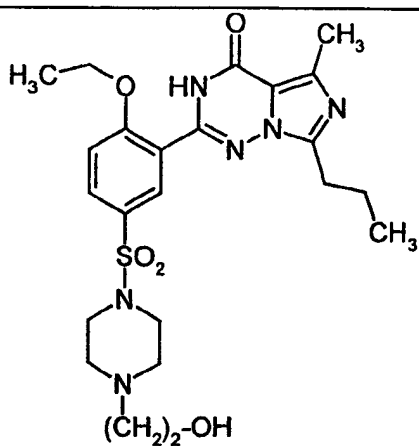
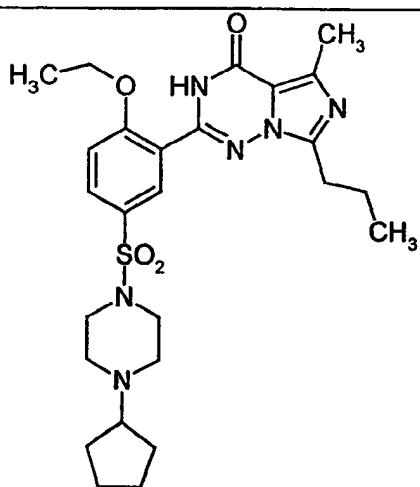
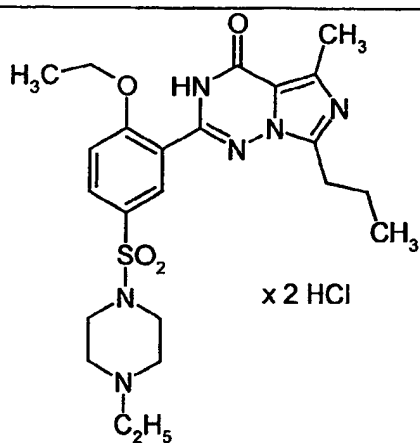
20 Ebenso sind solche erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
ganz besonders bevorzugt, in denen R^5 für Wasserstoff steht und die Reste R^6 und
-SO₂NR³R⁴ in para-Position zueinander am Phenylring stehen.

Insbesondere bevorzugte Verbindungen sind in der Tabelle A aufgeführt.

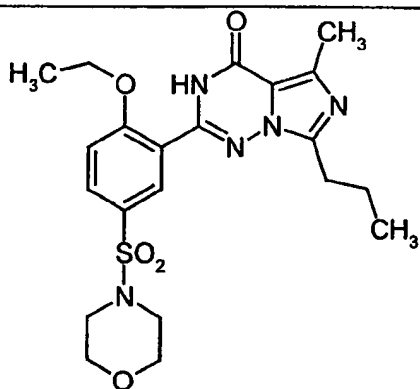
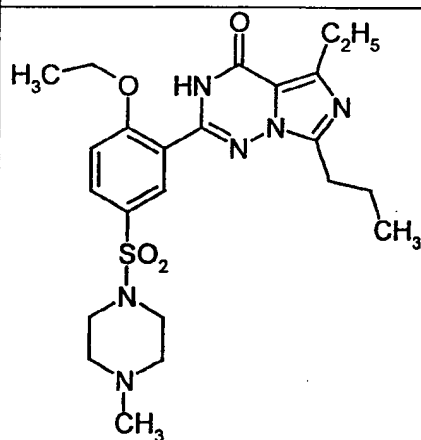
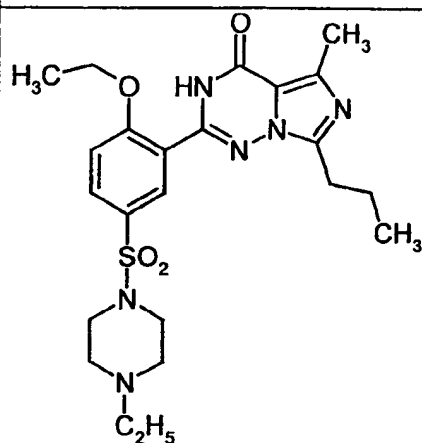
Tabelle A:

Struktur
 <p><chem>CCOC1=CC=C(C(=C1)S(=O)(=O)N2CCN(CC2)CC)C3=NC(=O)N4C(=CN(C4)CC)C3</chem> x HCl</p>
 <p><chem>CCOC1=CC=C(C(=C1)S(=O)(=O)N2CCN(C)CC2)C3=NC(=O)N4C(=CN(C4)CC)C3</chem></p>

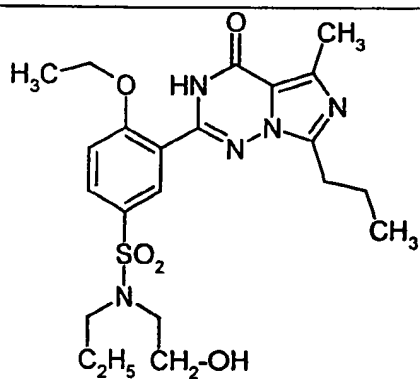
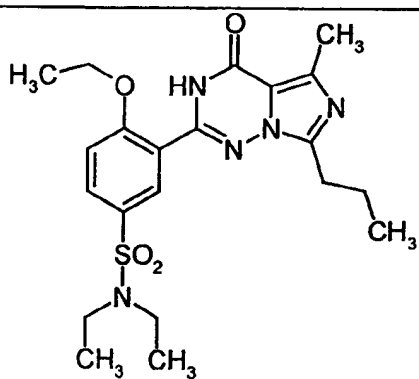
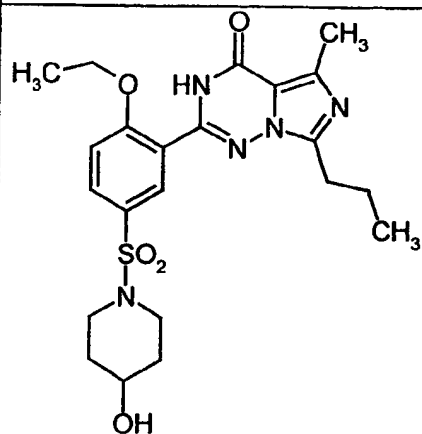
Struktur

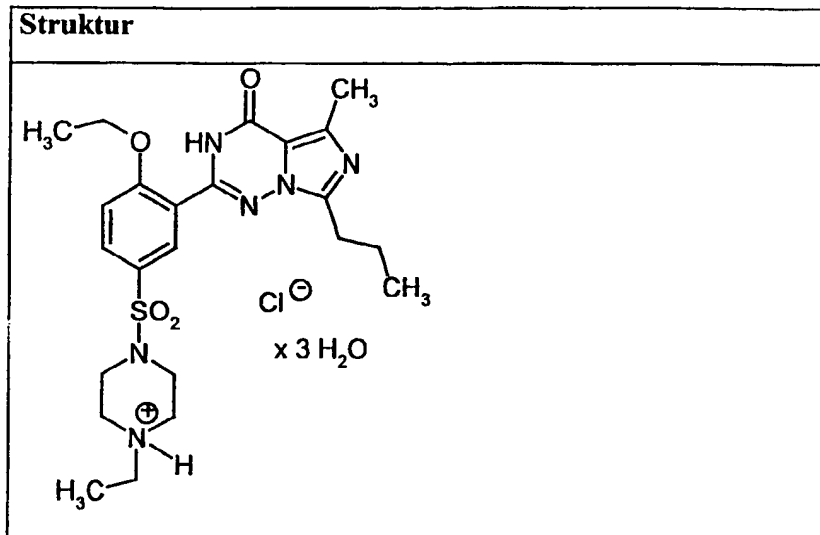


Struktur



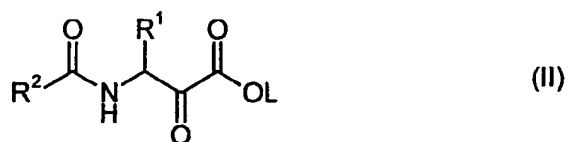
Struktur





Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 5 zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



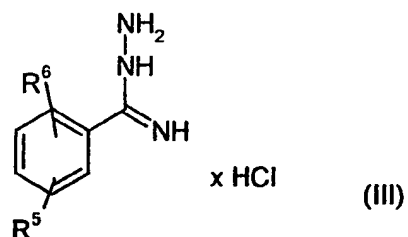
in welcher

- 10 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben

und

- 15 L für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

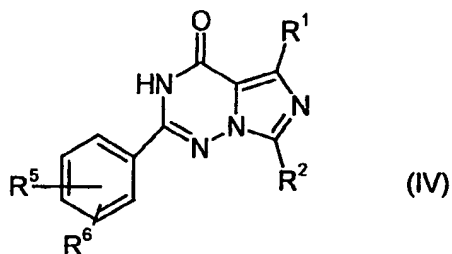


in welcher

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

5

in einer Zweistufenreaktion in den Systemen Ethanol und Phosphoroxotrichlorid /
Dichlorethan in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

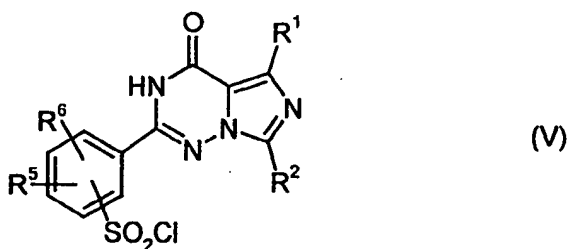


10 in welcher

R^1 , R^2 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt, in einem weiteren Schritt mit Chlorsulfonsäure zu den Verbindungen der
allgemeinen Formel (V)

15

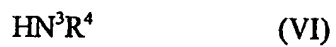


in welcher

R^1 , R^2 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und abschließend mit Aminen der allgemeinen Formel (VI)

5

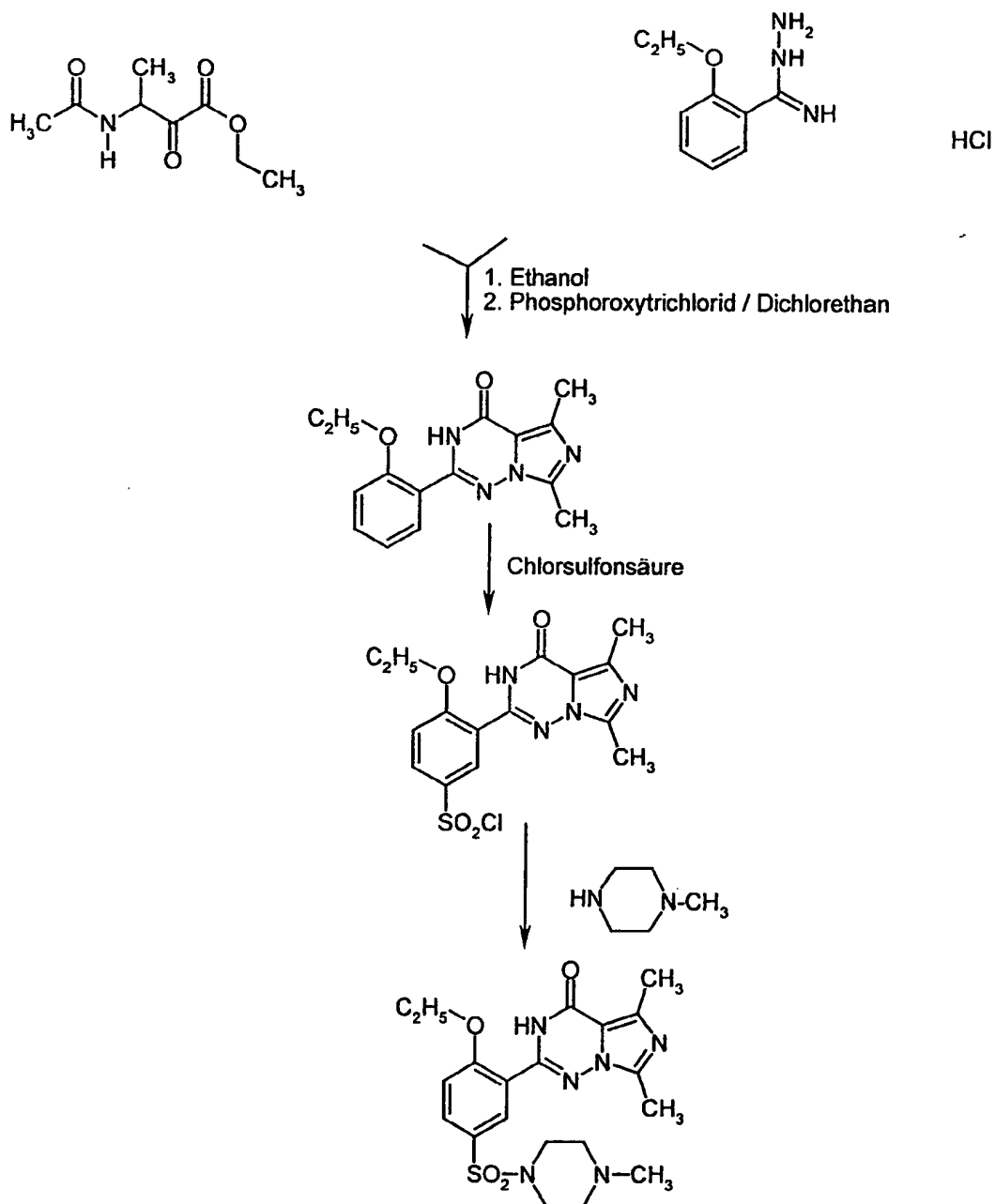


in welcher

10 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft
15 erläutert werden:



- Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören
- 5 bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dime-

thylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist für den ersten Schritt Ethanol und für den zweiten Schritt Dichlorethan..

5

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 70°C.

10

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

15

Die Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (VI) erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise in Dichlormethan.

20

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

25

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

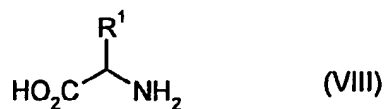
5

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat

und

10 T für Halogen, vorzugsweise für Chlor steht,

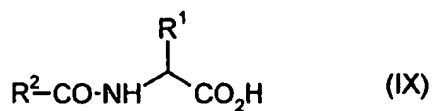
zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



15 in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und Trimethylsilyl-
20 chlorid in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

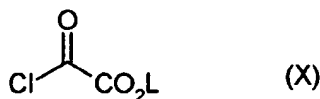


in welcher

25

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und abschließend mit der Verbindung der Formel (X)



worin L die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.

5

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte des Verfahrens eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriämid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist für den ersten Schritt Dichlormethan und für den zweiten Schritt ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und Pyridin.

15

Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

20

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1,2 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindung der Formel (X) eingesetzt.

25

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 100°C.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII), (VIII), (IX) und (X) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) können hergestellt werden, indem man

5

Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

10 R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Ammoniumchlorid in Toluol und in Anwesenheit von Trimethylaluminium in Hexan in einem Temperaturbereich von -20°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0°C und Normaldruck umgesetzt und das entstehende Amidin, gegebenenfalls in
15 situ, mit Hydrazin-hydrat umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind teilweise bekannt oder neu und können dann nach bekannten Methoden [vgl. David R. Marshall, Chemistry and Industry, 2 May 1983, 331-335] hergestellt werden.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind an sich neu, können aber aus den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) nach der Publikation Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974, Seite 338 - 339, hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

5 Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der c-GMP metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von c-GMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren, eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

10

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

15

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks, neuronaler Hypertonie, stabiler und instabiler Angina, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien
20 wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass eingesetzt werden. Weiterhin können sie auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben. Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von
25 Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

Die c-GMP stimulierbare PDE II, die c-GMP hemmbare PDE III und die cAMP spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die
5 Ca²⁺-Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D.
10 Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl₂, 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und
15 entweder 800 Bq ³HcAMP oder ³HcGMP enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10⁻⁶ mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, daß während der Inkubationszeit von 30 min ca 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat ³HcAMP verwendet und dem Ansatz 10⁻⁶ mol/l nicht
20 markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca²⁺-Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch CaCl₂ 1 µM und Calmodulin 0,1 µM zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden auf der HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt.
25 Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50% vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [³H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [³H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDEII
30 wurde der [³H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10⁻⁶ M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDEI

wurden Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 $1\mu\text{M}$ zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDEV wurde mit dem $[^3\text{H}]$ cGMP SPA assay gemessen.

Inhibition der Phosphodiesterasen in vitro

Bsp.-Nr.	PDE I IC_{50} [nM]	PDE II IC_{50} [nM]	PDE V IC_{50} [nM]
16	300	>1000	2
19	200	>1000	2
20	200	>1000	2
26	100	>1000	1
27	200	>1000	3
32	100	>1000	4
260	300	>1000	10
275	50	>1000	3
338	200	>1000	5

5

Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

10

Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an SH-Ratten und Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

15

Die Untersuchung auf erektionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [Naganuma H, Egashira T, Fuji J, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177-183 (1993)]. Die Substanzen wurden intravenös, oral oder parenteral appliziert.

Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z.Bsp. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht
5 toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

10 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

15

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.Bsp.perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.

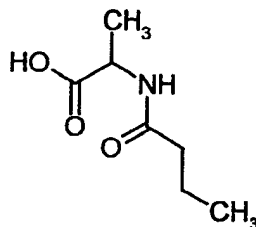
Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen
20 von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg sinnvollerweise verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z.B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte
30 obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den
5 allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

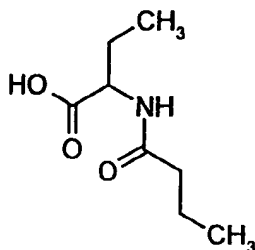
5 2-Butyrylaminopropionsäure



22,27 g (250 mmol) D,L-Alanin und 55,66g (550 mmol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 59,75 g (550 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei 10 Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 26,64 g (250 mmol) Buttersäurechlorid zugetropft und die resultierende Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Unter Eiskühlung werden 125 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wird bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Aceton verrieben und die Mutterlauge abgesaugt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird in 3N Natronlauge gelöst und die resultierende Lösung bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit konz. HCl aufgenommen und wieder bis zur 20 Trockene eingedampft. Es wird mit Aceton verrührt, vom ausgefallenen Feststoff abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 28,2 g (71 %) eines zähen Öls, das nach einiger Zeit kristallisiert.

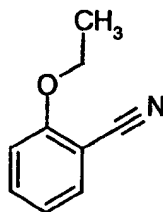
200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.84, t, 3H; 1.22, d, 3H; 1.50, hex, 2H; 2.07, t, 2H; 25 4.20, quin., 1H; 8.09, d, 1H.

Beispiel 2A**2-Butyrylamino-buttersäure**

- 5 25,78 g 2-Aminobuttersäure (250 mmol) und 55,66 g (550 mmol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 59,75 g (550 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 26,64g (250 mmol) Buttersäurechlorid zugetropft und die resultierende
- 10 Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

- Unter Eiskühlung werden 125 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natronlauge versetzt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Ansäuern
- 15 wird der ausgefallene Feststoff 1 mal mit Wasser und 2 mal mit Petrolether verrührt und im Vakuum bei 45°C getrocknet. 29,1 g (67 %) farbloser Feststoff.

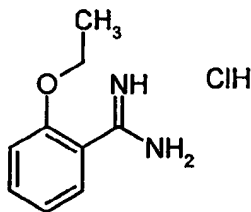
200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88, 2t, 6H; 1.51, quart., 2H, 1.65, m, 2H, 2.09, t, 2H, 4.10, m, 1H; 8.01, d, 1H; 12.25, s, m 1H.

Beispiel 3A**2-Ethoxybenzonitril**

- 5 25 g (210 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 87 g Kaliumcarbonat und 34,3 g (314,8 mmol) Ethylbromid in 500 ml Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 30,0 g (97 %) einer farblosen Flüssigkeit.
- 10 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48, t, 3H; 4.15, quart., 2H; 6.99, dt, 2H; 7.51, dt, 2H.

Beispiel 4A

- 15 2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid



- 21,4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in 375 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 0°C abgekühlt. 200 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei
- 20 Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 29,44 g (200 mmol) 2-Ethoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt.

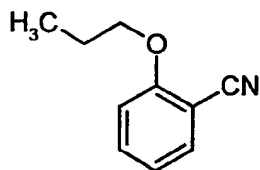
Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 100 g Kieselgel und 950 ml Chloroform gegeben und die Mischung 30 Minuten bei

Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Man erhält 30,4 g (76 %) farblosen Feststoff.

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 1.36, t, 3H; 4.12, quart., 2H; 7.10, t, 1H; 7.21, d, 1H; 7.52, m, 2H; 9.30, s, breit, 4H.

10 Beispiel 5A

2-Propoxybenzonitril



75 g (630 ml) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 174 g (1,26 mol) Kaliumcarbonat und 232,2 g (1,89 mol) Ethylbromid in 1 l Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert.

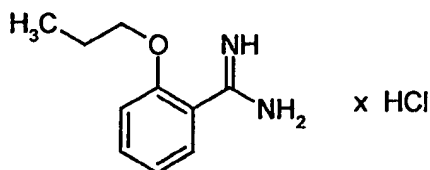
Kp.: 89°C (0,7 mbar)

Ausbeute: 95,1 g (93,7%)

20

Beispiel 6A

2-Propoxybenzamidin-hydrochlorid

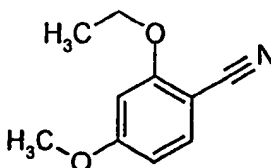


21,41 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in 400 ml Toluol suspendiert und auf 0-5°C gekühlt. 200 ml einer 2 M Lösung von Triethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 32,2 g (200 mmol) 2-Propoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 300 g Kieselgel und 2,85 l eisgekühltem Chloroform gegeben und 30 Minuten gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 500 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrührt und abgesaugt. Man erhält 22,3 g (52 %) Produkt.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 1,05 (3H); 1,85 (sex, 2H); 4,1 (A, 2H); 7,0 - 7,2 (m, 2H); 7,5 - 7,65 (m, 2H).

Beispiel 7A

2-Ethoxy-4-methoxybenzonitril



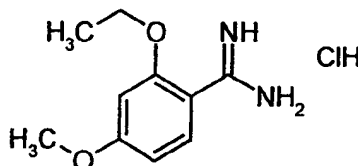
30,0 g (201 mmol) 2-Hydroxy-4-methoxybenzonitril werden mit 83,4 g Kaliumcarbonat (603 mmol) und 32,88 g (301 mmol) Bromethan 18 Stunden in 550 ml Aceton refluxiert. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat=10:1) gereinigt: 35,9 g Öl
 $R_f=0.37$ (Cyclohexan:Ethylacetat=3:1)

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.48, t, 3H; 3.85, s, 3H; 4.12, quart., 2H; 6.46, m, 2H; 7.48, d, 1H.

Beispiel 8A

5

2-Ethoxy-4-methoxybenzamidinhydrochlorid



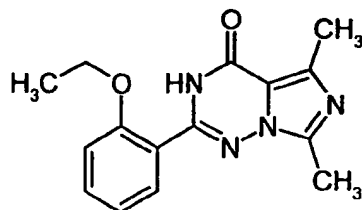
6,98 g (130 mmol) Ammoniumchlorid werden in 150 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 0°C abgekühlt. 70 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 11,56 g (65 mmol) 2-Ethoxy-4-methoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 100 g Kieselgel und 950 ml Dichlormethan gegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrührt und abgesaugt. Man erhält 7,95 g (50 %) Feststoff.

200 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.36, t, 3H; 3.84, s, 3H; 4.15, quart., 2H; 6.71, m, 2H; 7.53, d, 1H, 8.91, s, breit, 3H.

Beispiel 9A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5 Man legt 24,4 g (0,186 mol) N-Acetyl-D,L-Alanin in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran vor und setzt 45 ml absolutes Pyridin und 0,5 g 4-Dimethylaminopyridin hinzu. Man erhitzt zum Rückfluß und tropft 51,85 g (0,372 mol) Oxalsäuremonoethylesterchlorid hinzu. Man erhitzt weitere 90 Minuten unter Rückfluß, kühlt ab, gießt auf Eiswasser, extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, engt ein und nimmt in 62,5 ml Methanol auf. Man
10 setzt 9 g Natriumhydrogencarbonat hinzu, rührt 2,5 Stunden unter Rückfluß und filtriert.

Zu einer Lösung von 38,26 g (190,65 mmol) 2-Ethoxy-4-methoxybenzamidinhydrochlorid in 250 ml Methanol tropft man unter Eiskühlung 9,54 g (190,65 mmol)
15 Hydrazinhydrat zu und rührt die resultierende Suspension noch 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man die oben beschriebene methanolische Lösung und rührt 4 Stunden bei 70°C Badtemperatur. Nach Filtration wird eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die
20 organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird in 250 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen, 32,1 ml (348 mmol) Phosphoroxychlorid zugetropft und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt
25 ab, engt ein, nimmt in wenig Methylenchlorid auf, versetzt mit Diethylether und saugt den Feststoff ab. Man chromatografiert an Kieselgel (Methylenchlorid/Metha-

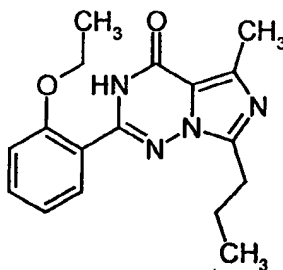
nol 95:5), engt die Lösung ein und verrührt den kristallinen Rückstand mit Diethylether.

Ausbeute: 8,1g (14,9% der Theorie)

- 5 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,58, t, 3H; 2,62, s, 3H; 2,68, s, 3H; 4,25, q, 2H; 7,04, d, 1H; 7,12, t, 1H; 7,5, dt, 1H; 8,19, dd, 1H; 10,02, s, 1H.

Beispiel 10A

- 10 2-(2-Ethoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



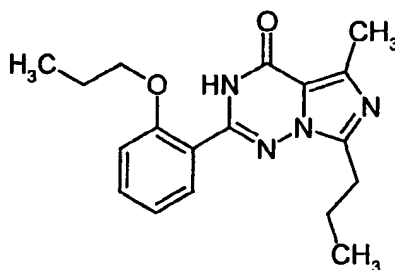
- 7,16 g (45 mmol) 2-Butyrylamino-propionsäure werden mit 10,67 g Pyridin in 45 ml THF gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze DMAP zum Rückfluß erhitzt. 12,29 g (90 mmol) Oxalsäure-ethylesterchlorid werden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden refluxiert. Es wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 15 ml Ethanol aufgenommen und mit 2,15 g Natriumhydrogencarbonat 2,5 Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wird filtriert.
- 20 Zu einer Lösung von 9,03 g (45 mmol) 2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid in 45 ml Ethanol tropft man unter Eiskühlung 2,25 g (45 mmol) Hydrazinhydrat zu und rührt die resultierende Suspension noch 10 Minuten bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man die oben beschriebene ethanolische Lösung und rührt 4 Stunden bei 70°C Badtemperatur. Nach Filtration wird eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
- 25

Dieser Rückstand wird in 60 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und nach Zugabe von 7,5 ml Phosphoroxychlorid 2 Stunden refluxiert. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung und festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie mit Ethylacetat und Kristallisation ergeben 4,00 g (28 %) farblosen Feststoff, $R_f=0,42$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.56, t, 3H; 1.89, hex, 2H; 2.67, s, 3H; 3.00, t, 2H; 4.26, quart., 2H; 7.05, m, 2H; 7.50, dt, 1H; 8.17, dd, 1H; 10.00, s, 1H.

Beispiel 11A

2-(2-Propoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



15

7,16 g (45 mmol) 2-Butyrylaminopropionsäure werden mit 10,67 g Pyridin in 45 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin zum Rückfluß erhitzt. 12,29 g (90 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid werden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden refluxiert. Es wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 15 ml Ethanol aufgenommen und mit 2,15 g Natriumhydrogencarbonat 2,5 Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wird filtriert.

20

25

Zu einer Lösung von 9,66 g (45 mmol) 2-Propoxybenzamidinhydrochlorid in 45 ml Ethanol tropft man unter Eiskühlung 2,25 g (45 mmol) Hydrazinhydrat zu und rührt

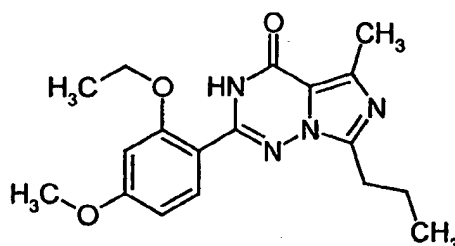
die resultierende Suspension noch 10 Minuten bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man die oben beschriebene ethanolische Lösung und rührt 4 Stunden bei 70°C Badtemperatur. Nach Filtration wird eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Dieser Rückstand wird in 60 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und nach Zugabe von 7,5 ml Phosphoroxychlorid 2 Stunden refluxiert. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung und festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kristallisation aus Ethylacetat ergeben 2,85 g (19,1 %) eines gelben Feststoffs, chromatographische Reinigung der Mutterlauge ergibt weitere 1,25 g (8,4 %) des Produktes. $R_f=0,45$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.03, t, 3H; 1.15, t, 3H; 1.92, m, 4H; 2.67, s, 3H; 3.01, t, 2H; 4.17, t, 2H; 7.09, m, 2H; 7.50, dt, 1H; 8.17, dd, 1H; 10.02, s, 1H.

Beispiel 12A

2-(2-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5,50 g (34,8 mmol) 2-Butyrylaminopropionsäure werden mit 8,19 g Pyridin in 35 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin zum Rückfluß erhitzt. 9,43 g (69 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid werden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden refluxiert. Es wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet

und einrotiert. Der Rückstand wird in 11 ml Methanol aufgenommen und mit 1,65 g Natriumhydrogencarbonat 2,5 Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wird filtriert.

- 5 Zu einer Lösung von 7,95 g (34,5 mmol) 2-Ethoxy-4-methoxybenzamidinhydrochlorid in 35 ml Ethanol tropft man unter Eiskühlung 1,73 g (34,5 mmol) Hydrazinhydrat zu und rührt die resultierende Suspension noch 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man die oben beschriebene methanolische Lösung und rührt 4 Stunden bei 70°C Badtemperatur. Nach Filtration wird eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
- 10

- Dieser Rückstand wird in 46 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und nach Zugabe von 5,74 ml Phosphoroxychlorid 2 Stunden refluxiert. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung und festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie (Dichlormethan:Methanol=50:1) ergibt 0,31 g (2,5 %) eines Feststoffs.
- 15

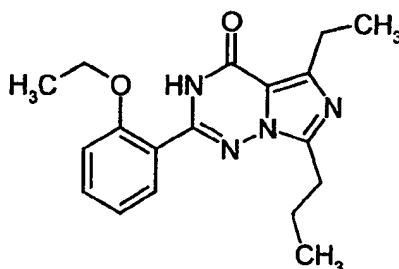
$R_f=0,46$ (Dichlormethan:Methanol=20:1)

20

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.03, t, 3H; 1.58, t, 3H; 1.88, m, 2H; 2.62, s, 3H; 2.98, t, 2H; 3.89, s, 3H; 4.25, quart., 2H; 6.54, d, 1H; 6.67, dd, 1H; 8.14, d, 1H; 9.54, s, 1H.

Beispiel 13A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5 29,06 g (167,8 mmol) 2-Butyrylaminobuttersäure werden mit 39,76 g Pyridin in
170 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze Dimethyl-
aminopyridin zum Rückfluß erhitzt. 45,81 g (335,5 mmol) Oxalsäureethylester-
chlorid werden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden
refluxiert. Es wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über
10 Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 15 ml Methanol
aufgenommen und die Hälfte der Lösung mit 7,96 g Natriumhydrogencarbonat 2,5
Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wird filtriert.

Zu einer Lösung von 16,83 g (83,9 mmol) 2-Ethoxybenzoesäureamidin Hydrochlorid
15 in 85 ml Ethanol tropft man unter Eiskühlung 4,20 g (83,9 mmol) Hydrazinhydrat zu
und rührt die resultierende Suspension noch 10 Minuten bei Raumtemperatur. Zu
dieser Reaktionsmischung gibt man die oben beschriebene methanolische Lösung
und rührt 4 Stunden bei 70°C Badtemperatur. Nach Filtration wird eingedampft, der
Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase über
20 Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

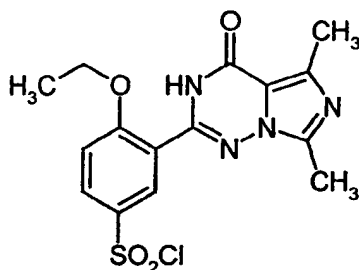
Dieser Rückstand wird in 112 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und nach Zugabe von
14 ml Phosphoroxychlorid 2 Stunden refluxiert. Es wird mit Dichlormethan verdünnt
und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung und festem Natriumhydro-
25 gencarbonat neutralisiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungs-

mittel im Vakuum entfernt. Chromatographie (Dichlormethan:Methanol=50:1) ergibt 3,69 g (12,4 %) farblosen Feststoff, $R_f=0,46$ (Dichlormethan:Methanol=20:1)

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.32, t, 3H; 1.57, t, 3H; 1.94, m, 8H; 3.03, quart., 2H;
5 3.64, quin., 1H; 4.27, quart., 2H; 7.06, d, 1H; 7.12, t, 1H; 7.50, dt, 1H, 8.16, dd, 1H;
9.91, s, 1H.

Beispiel 14A

10 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-
benzolsulfon-säurechlorid

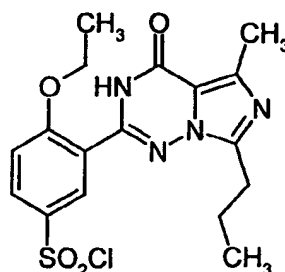


Man legt 7,25 g (25,5 mmol) 2-(2-Ethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on vor und setzt unter Eiskühlung 26,74 g (0,23 mol) Chlorsulfonsäure hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, gießt auf Eiswasser, saugt die Kristalle ab und trocknet sie im Vakuumexsikkator.
15 Ausbeute: 9,5 g (97 % der Theorie)

200 MHz ^1H -NMR (d^6 -DMSO): 1,32, t, 3H; 2,63, s, 3H; 2,73, s, 3H; 4,13, q, 2H;
20 7,15, d, 1H; 7,77, m, 2H; 12,5, s, 1H;

Beispiel 15A

4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid



5

2,00 g (6,4 mmol) 2-(2-Ethoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-on werden langsam zu 3,83 ml Chlorsulfonsäure bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Man erhält 2,40 g (91 %) farblosen

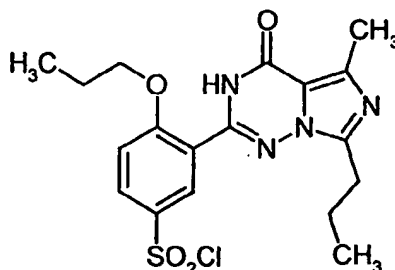
10 Schaum.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.03, t, 3H; 1.61, t, 2H; 1.92, hex, 2H; 2.67, s, 3H; 3.10, t, 2H; 4.42, quart., 2H; 7.27, t, 1H; 8.20, dd, 1H; 8.67, d, 1H; 10.18, s, 1H.

15

Beispiel 16A

4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid



20

2,80 g (8,6 mmol) 2-(2-Propoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on werden langsam zu 5,13 ml Chlorsulfonsäure bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, auf Eiswasser

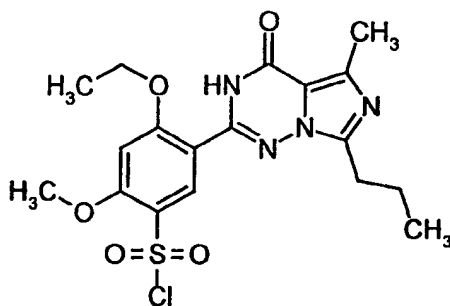
gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Man erhält 3,50 g (96 %) farblosen Schaum.

$R_f=0.49$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

- 5 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.03, 2t, 6H; 1.95, m, 4H; 2.81, s, 3H; 3.22, t, 2H; 4.11, t., 2H; 7.09, m, 1H; 8.06, dd, 1H; 8.21 m, 1H; 12.0, s, 1H.

Beispiel 17A

- 10 4-Ethoxy-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid



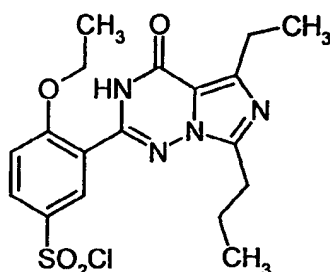
- 0,31 g (0,9 mmol) 2-(2-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo-
[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on werden langsam zu 0,54 ml Chlorsulfonsäure bei 0°C
15 gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, auf
Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Man erhält 0,355 g (89 %)
farblosen Schaum.

$R_f=0.50$ (Dichlormethan/Methanol=20:1)

- 20 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.05, t, 3H; 1.66, t, 3H; 1.95, m, 2H; 2.61, s, 3H, 3.11, t, 2H; 4.15, s, 3H; 4.40, quart., 2H; 6.65, s, 1H, 8.72, s, 1H; 9.75, s, 1H.

Beispiel 18A

4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzol-sulfonsäurechlorid



5

1,70 g (5,21 mmol) 2-(2-Ethoxy-phenyl)-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-on werden langsam zu 3,12 ml Chlorsulfonsäure bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Man erhält 2,10 g (94 %) farblosen

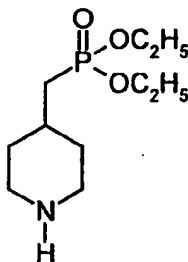
10 Schaum.

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.03, t, 3H; 1.35, t, 3H; 1.62, t, 3H; 1.92, sex., 2H; 3.07, quart., 2H; 3.12, t, 2H; 4.42, quart., 2H; 7.38, d, 1H; 8.19, dd, 1H; 8.70, d, 1H; 10.08, s, breit, 1H.

15

Beispiel 19A

(4-Piperidinylmethyl)-phosphonsäurediethylester



20

Man legt 2,11 g (528 mmol) 60%iges Natriumhydrid in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran vor und tropft 15,7 g (52,8 mmol) Methandiphosphonsäurediethylester hinzu. Man rührt noch 30 Minuten bei Raumtemperatur und tropft dann 10,1 g

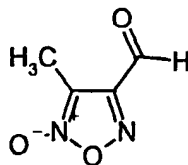
(52,8 mmol) 1-Benzyl-4-piperidon hinzu. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde unter Rückfluß, engt ein, versetzt mit Wasser, extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird in 50 ml Ethanol an 1,7 g 10%iger Palladium-Aktivkohle bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert. Man saugt den Katalysator ab und engt das Filtrat ein.
Ausbeute: 12,5 g (100% d.Th.)

400 MHz, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,13, m, 2H; 1,32, t, 6H; 1,69, dd, 2H; 1,74 - 1,95, m, 4H; 2,62, dt, 2H; 3,05, m, 2H; 4,1, m, 4H.

10

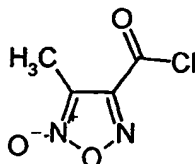
Beispiel 20A

5-Methyl-4-furoxancarbaldehyd



40 g (571 mmol) Crotonaldehyd werden in 80 ml Essigsäure gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 137 g (1,99 mol) Natriumnitrit in 300 ml Wasser tropfenweise versetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird mit 800 ml Wasser verdünnt und 3 mal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase erhält man durch Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat) 13,8 g (18,9 %) 5-Methyl-4-furoxancarbaldehyd.

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.39, s, 3H; 10.10, s, 1H.

Beispiel 21A**5-Methyl-4-furoxancarbonsäurechlorid**

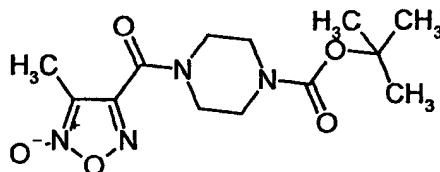
- 5 13,5 g (105 mmol) 5-Methyl-4-furoxancarbaldehyd werden in 200 ml Aceton gelöst und bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 16,86 g (168 mmol) Chromtrioxid in 120 ml einer 2.2M Schwefelsäure versetzt. Man rührt 2 Stunden bei 10-15°C und bei Raumtemperatur über Nacht. Unter Kühlung werden 100 ml Isopropanol zugetropft und nach 30 Minuten das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die wäßrige Phase
- 10 wird 3 mal mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 1M Natriumhydroxidlösung gelöst und die Lösung 3 mal mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird sauer gestellt und 3 mal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit
- 15 Petrolether verrührt und abgesaugt.

- 6,92 g des Rückstandes werden mit 10ml Thionylchlorid in 20 ml Dichlormethan 6 Stunden refluxiert. Es wird mit Toluol verdünnt, filtriert und einrotiert. Der Rückstand wird wiederum in Dichlormethan aufgenommen, mit 10 ml Thionylchlorid
- 20 versetzt und 48 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 2,00 g (25 %) farblose Kristalle.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 2.41, s.

Beispiel 22A

1-(5-Methyl-4-furoxancarbonyl)-4-tert-butyl-oxycarbonyl-piperazin

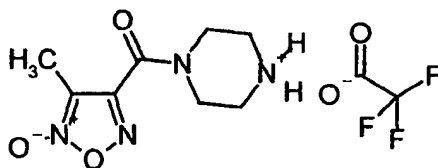


- 5 2,75 g (14,7 mmol) Boc-Piperazin werden mit 1,49 g Triethylamin in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 2,00 g (12,3 mmol) 5-Methyl-4-furoxancarbonylsäurechlorid versetzt. Es wird 30 Minuten bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 3,33 g (87 %) 1-(5-Methyl-4-furoxancarbonyl)-4-tert-butyl-oxycarbonyl-piperazin.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.50, s, 9H; 2.30, s, 3H; 3.55, m, 4H; 3.78, m, 2H; 3.87, m, 2H.

Beispiel 23A

1-(5-Methyl-4-furoxancarbonyl)-piperazin Trifluoracetat



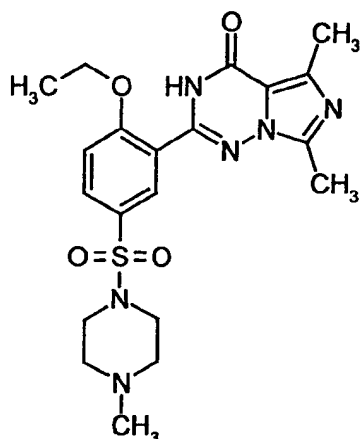
- 20 3,12 g (10 mmol) 1-(5-Methyl-4-furoxancarbonyl)-4-tert-butyl-oxycarbonyl-piperazin werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 2 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt 72 Stunden. Nach Zugabe von 10 ml Ether wird der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2,47 g (83 %) 1-(5-Methyl-4-furoxancarbonyl)-piperazin Trifluoracetat.

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 2.18, s, 3H; 3.18, m, 2H; 3.25, m, 2H; 3.83, m, 2H; 3.90, m, 2H; 8.89, s, breit, 2H.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

- 5 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on



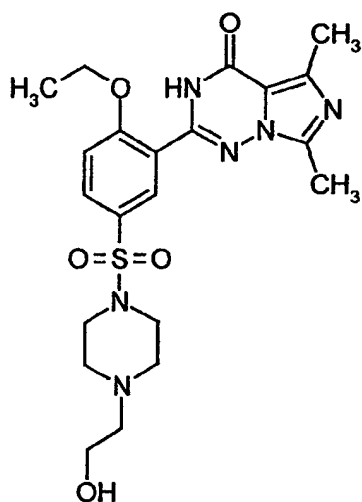
- 0,1 g (0,26 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-
f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid werden in 10 ml Dichlormethan gelöst
10 und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe einer Spatelspitze DMAP werden 80 mg
(0,784 mmol) N-Methylpiperazin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht
bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische
Phase mit Ammoniumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man chromatografiert an Kieselgel (Dichlor-
15 methan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 40 mg (34,5 % der Theorie)

Massenspektrum: 447 (M+H); 284; 256; 224;

Beispiel 2

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethylpiperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on



5

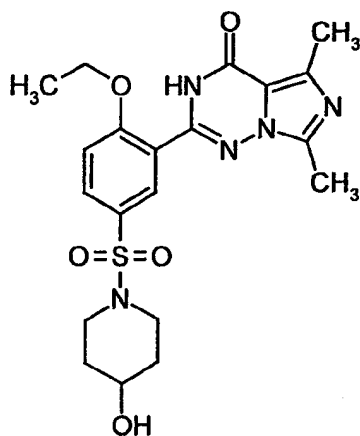
Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 100 mg (0,784 mmol) 4-Hydroxypiperazin 45 mg (36,1 % der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-ethylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on.

10

Massenspektrum: 477 (M+H); 284; 256; 239.

Beispiel 3

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxypiperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 80 mg (0,784 mmol) 4-Hydroxypiperidin 35 mg (29,8 % der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on.

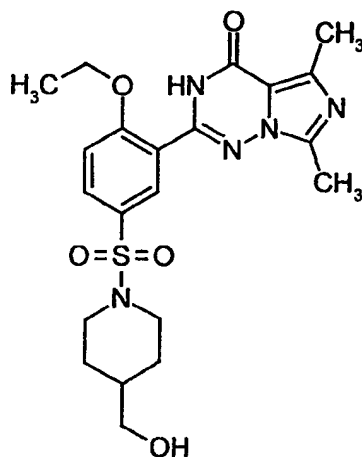
10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,61, t, 3H; 1,69, m, 2H; 1,94, m, 2H; 2,67, s, 3H; 2,70, s, 3H; 3,02, m, 2H; 3,30, m, 2H; 3,84, m, 1H; 4,37, q, 2H; 7,18, d, 1H; 7,90, dd, 1H; 8,52, d, 1H; 9,73, s, 1H.

15

Beispiel 4

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 90 mg (0,784 mmol) 4-Hydroxymethylpiperidin 22 mg (18 % der Theorie)

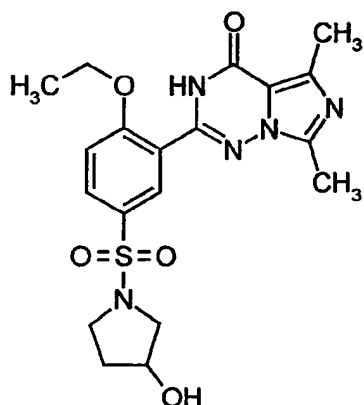
10 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-methylpiperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,38, dt, 2H; 1,62, t, 3H; 1,82, dd, 2H; 2,35, dt, 2H; 2,78, s, 3H; 2,84, s, 3H; 3,5, d, 2H; 3,87, d, 2H; 4,39, q, 2H; 7,21, d, 1H; 7,95, dd, 1H; 8,51, d, 1H; 10,03, bs, 1H.

15

Beispiel 5

2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxypyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on



5

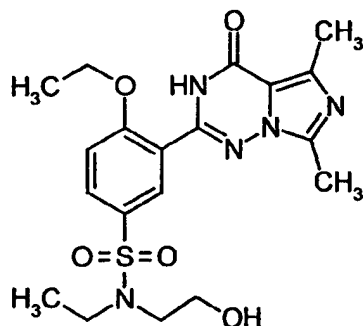
Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 70 mg (0,784 mmol) 3-Hydroxypyrrolidin 13 mg (11,1 % der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on.

10

Massenspektrum: 434 (M+H)

Beispiel 6

4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid



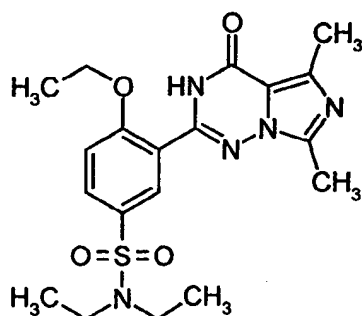
15

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 70 mg (0,784 mmol) 2-(Ethylamino)-ethanol 23 mg (20,1 % der Theorie) 4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzol-sulfonamid.

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1,2, t, 3H; 1,6, t, 3H; 2,17, bs, 1H; 2,69, s, 3H; 2,75, s, 3H; 3,33, m, 4H; 3,8, t, 2H; 4,36, q, 2H; 7,18, d, 1H; 7,99, dd, 1H; 8,6, d, 1H; 9,84, bs, 1H.

Beispiel 7

N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid

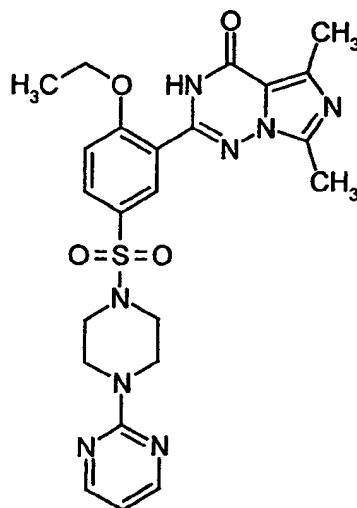


Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 60 mg (0,784 mmol) Diethylamin 21 mg (18,6 % der Theorie) N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid.

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1,18, t, 6H; 1,61, t, 3H; 2,68, s, 3H; 2,72, s, 3H; 3,29, q, 4H; 4,35, q, 2H; 7,15, d, 1H; 7,95, dd, 1H; 8,58, d, 1H; 9,8, bs, 1H.

Beispiel 8

2-[2-Ethoxy-5-(4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 130 mg (0,784 mmol) 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin 38 mg (28,2% der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

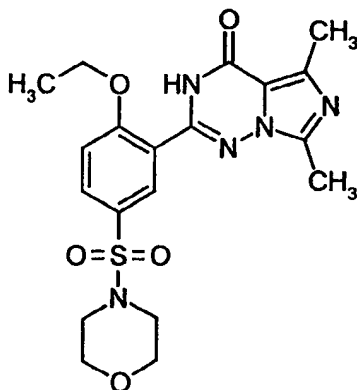
10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,6, t, 3H; 2,68, s, 3H; 2,72, s, 3H; 3,12, t, 4H; 3,96, t, 4H; 4,34, q, 2H; 6,5, t, 1H; 7,18, d, 1H; 7,9, dd, 1H; 8,28, d, 2H; 8,51, d, 1H; 9,7, bs, 1H;

15

Beispiel 9

2-[2-Ethoxy-5-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

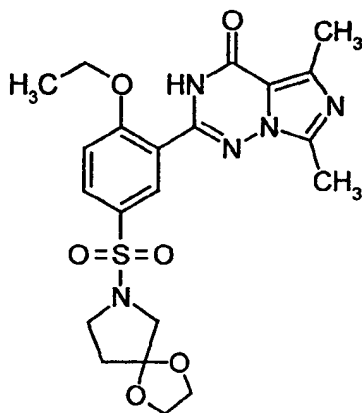
Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 70 mg (0,784 mmol) Morpholin 28 mg (24,2% der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-on.

10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,53, t, 3H; 2,69, s, 3H; 2,72, s, 3H; 3,06, t, 4H; 3,77, t, 4H; 4,39, q, 2H; 7,2, d, 1H; 7,91, dd, 1H; 8,51, d, 1H; 9,78, bs, 1H.

Beispiel 10

2-[2-Ethoxy-5-(1,4-dioxa-6-azaspiro[4.4]nonan-6-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 100 mg (0,784 mmol) 1,4-Dioxa-6-azaspiro[4.4]nonan 45 mg (35,3% der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(1,4-dioxa-6-azaspiro[4.4]nonan-6-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

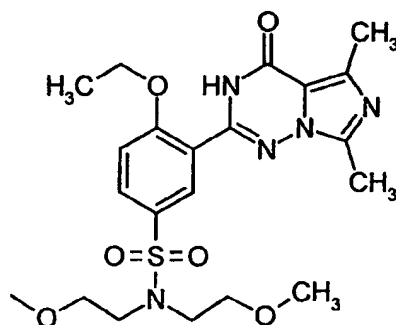
10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,58, t, 3H; 2,02, t, 2H; 2,61, s, 3H; 2,65, s, 3H; 3,32, s, 2H; 3,41, t, 2H; 3,88, m, 4H; 4,34, q, 2H; 7,17, d, 1H; 7,92, dd, 1H; 8,51, d, 1H; 9,92, bs, 1H.

15

Beispiel 11

N,N-Bis-(2-Methoxyethyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 100 mg (0,784 mmol) Bis-(2-Methoxyethyl)-amin 37 mg (27,5% der Theorie) N,N-Bis-(2-Methoxy-ethyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzol-sulfonamid.

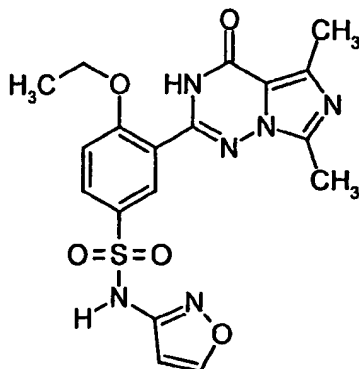
10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,58, t, 3H; 2,61, s, 3H; 2,64, s, 3H; 3,3, s, 6H; 3,46, t, 4H; 3,56, t, 4H; 4,32, q, 2H; 7,12, d, 1H; 7,95, dd, 1H; 8,51, d, 1H; 9,9, bs, 1H.

15

Beispiel 12

N-(3-Isoxazolyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid

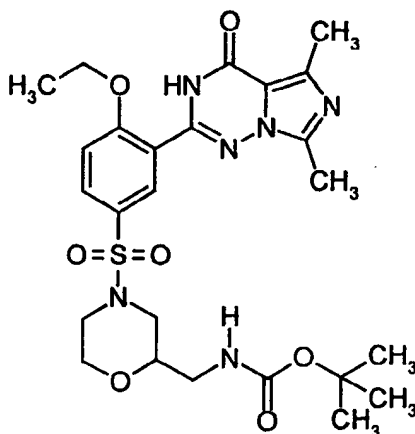


Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 70 mg (0,784 mmol) 3-Aminoisoxazol 20 mg (17,2 % der Theorie) N-(3-isoxazolyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)benzolsulfonamid.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,6, t, 3H; 2,73, s, 3H; 2,81, s, 3H; 4,35, q, 2H; 6,6, d, 1H; 7,14, d, 1H; 8,05, dd, 1H; 8,27, d, 1H; 8,63, d, 1H; 9,61, bs, 1H.

10 Beispiel 13

2-[2-Ethoxy-5-(2-t-butoxycarbonylaminomethylmorpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on

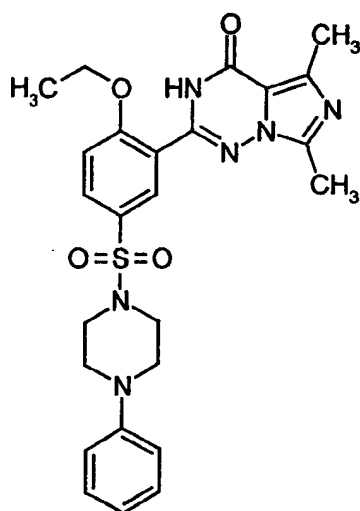


15 Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 170 mg (0,784 mmol) 2-t-Butoxycarbonylaminomethylmorpholin 64 mg (42,2 % der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(2-t-butoxycarbonylaminomethylmorpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on.

20 Massenspektrum: 563 (M+H)

Beispiel 14

2-[2-Ethoxy-5-(4-phenylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 130 mg (0,784 mmol) 1-Phenylpiperazin, 38 mg (28,3 % der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(4-phenylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

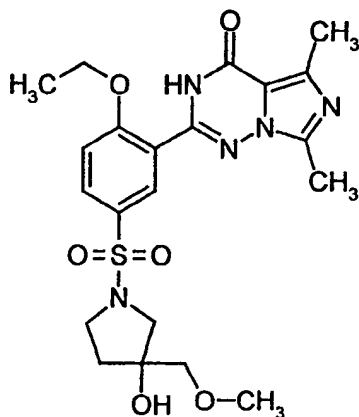
10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,62, t, 3H; 2,72, s, 3H; 2,77, s, 3H; 3,25, m, 8H; 4,38, q, 2H; 6,92, m, 2H; 7,02, d, 1H; 7,18-7,37, m, 3H; 7,94, dd, 1H; 8,55, m, 1H; 9,79, bs, 1H.

15

Beispiel 15

2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxy-3-methoxymethylpyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

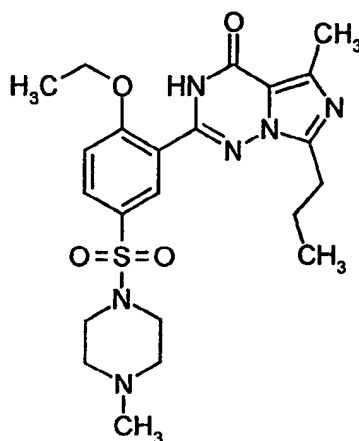
Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,261 mmol) 4-Ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 100 mg (0,784 mmol) 3-Hydroxy-3-methoxymethylpyrrolidin 30 mg (23,5 % der Theorie) 2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxy-3-methoxymethylpyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

10

Massenspektrum: 478 (M+H)

Beispiel 16

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



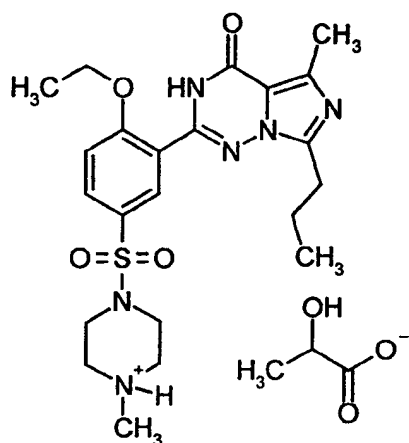
5

1,23 g (3 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe einer Spatelspitze DMAP werden 0,90 g (9,00 mmol) N-Methylpiperazin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kristallisation aus Ether ergibt 1,25 g (88 %) farblosen Feststoff.

15 200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.01, t, 3H; 1.59, t, 3H; 1.88, hex, 2H; 2.29, s, 3H; 2.51, m, 4H; 2.63, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.08, m, 4H; 4.33, quart., 2H; 7.17, d, 1H; 7.88, dd, 1H; 8.44, d, 1H; 9.75, s, 1H.

Beispiel 17

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Lactat



5

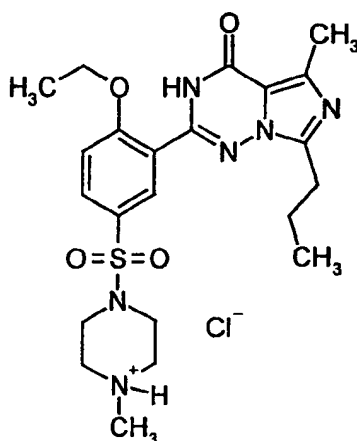
100 mg (0,211 mmol) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on werden in 5 ml Ether suspendiert und mit 20 mg einer 85%igen Lösung von Milchsäure in Wasser versetzt. Man rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur und dampft bis zur Trockene ein. Es wird mit Ether verrieben und abgesaugt. Man erhält 110 mg (92 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Lactat.

15

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0.92, t, 3H; 1.22, d, 3H; 1.31, t, 3H; 1.74, m, 1H; 2.15, s, 3H; 2.38, m, 4H; 2.81, t, 2H; 2.91, m, 4H; 4.05, quart., 1H; 4.21, quart., 2H; 7.40, d, 1H; 7.85, m, 2H; 11.71, s, breit, 1H.

Beispiel 18

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid



5

100 mg (0,211 mmol) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on werden in 5 ml Diethylether suspendiert, mit 0,23 ml einer 1M Lösung von HCl in Ether versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur geführt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 107 mg (97 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid.

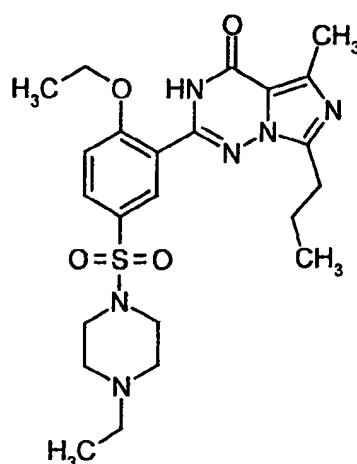
10

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0.93, t, 3H; 1.35, t, 3H; 1.75, sex., 2H; 2.72, s, 3H; 2.86, m, 4H; 3.15, m, 2H; 3.45, m, 2H; 3.81, m, 2H; 4.25, quart., 2H; 7.45, d, 1H; 7.95, m, 2H; 11.39, s, 1H; 11.90, s, 1H.

15

Beispiel 19

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

470 mg (1,14 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 390 mg (3,42 mmol) N-Ethylpiperazin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kristallisation aus Ether ergibt 370 mg (66 %) farblosen Feststoff.

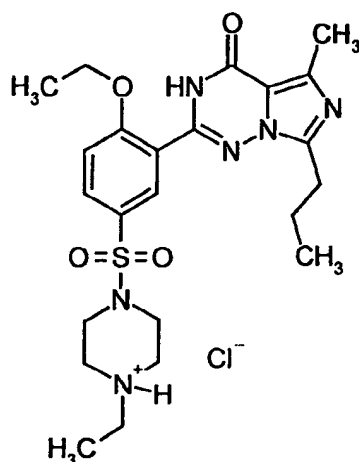
10

15

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.01, t, 3H; 1.59, t, 3H; 1.88, hex, 2H; 2.42, quart., 2H; 2.56, m, 4H; 2.63, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.10, m, 4H; 4.33, quart., 2H; 7.17, d, 1H; 7.88, dd, 1H; 8.44, d, 1H; 9.75, s, 1H.

Beispiel 20

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid



5

0,35 g (0,712 mmol) 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on werden in 8 ml Ether suspendiert und soviel Dichlormethan zugegeben, bis eine homogene Lösung entsteht. Man gibt 0,8 ml einer 1M Lösung von HCl in Ether zu, rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur und saugt ab. Man erhält 372 mg (99 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid.

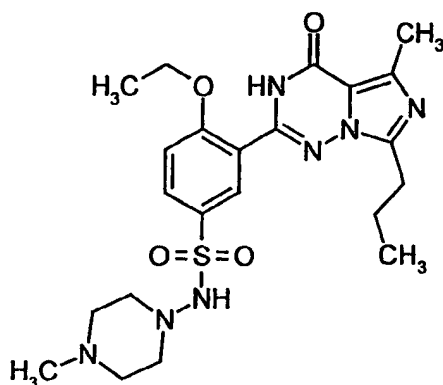
10

15

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0.96, t, 3H; 1.22, t, 3H; 1.36, t, 3H; 1.82, sex., 2H; 2.61, s, 3H; 2.88, m, 2H; 3.08, m, 6H; 3.50, m, 2H; 3.70, m, 2H; 4.25, quart., 2H; 7.48, d, 1H; 7.95, m, 2H; 11.42, s, 1H; 12.45, s, 1H.

Beispiel 21

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 0,04 g (0,097 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 0,03 g (0,29 mmol) 1-Amino-4-methylpiperazin 40 mg (83 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

10

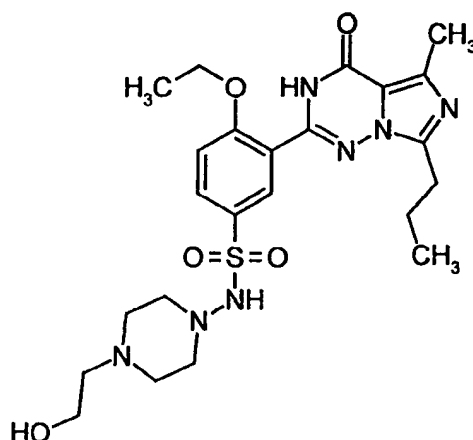
$R_f=0.09$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.59, t, 3H; 1.90, sex., 2H; 2.22, s, 3H; 2.40, m, 4H; 2.62, s, 3H; 2.71, m, 4H; 3.00, m, 2H; 4.32, quart., 2H; 7.14, d, 1H; 8.05, dd, 1H; 8.60, d, 1H.

15

Beispiel 22

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 0,04 g (0,097 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 0,04 g (0,29 mmol) 1-Amino-4-hydroxyethylpiperazin 46 mg (91 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

10

$R_f=0.08$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

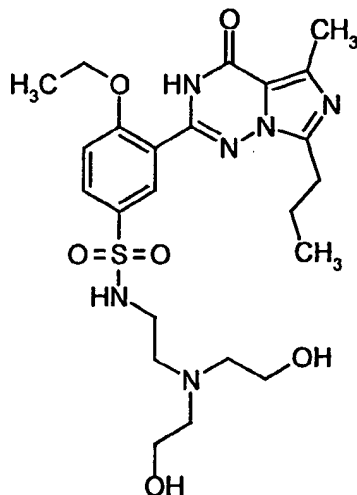
200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.59, t, 3H; 1.90, sex., 2H; 2.49, m, 6H; 2.62, s, 3H; 2.71, m, 4H; 3.00, t, 2H; 3.55, t, 2H; 4.31, quart., 2H; 7.14, d, 1H; 8.05, dd, 1H; 8.60, d, 1H.

15

Beispiel 23

N,N-Bishydroxyethylaminoethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid

5

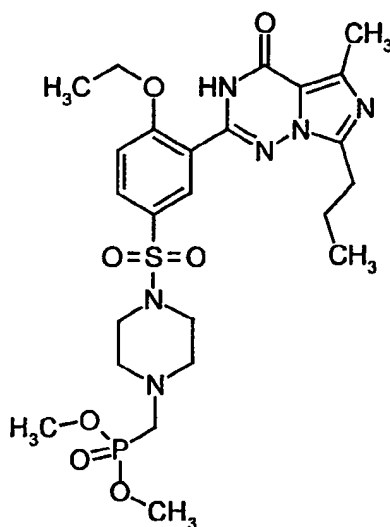


auf analoge Weise erhält man ausgehend von 0,04 g (0,097 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfon-säurechlorid und 0,043 g (0,29 mmol) N,N-Bishydroxyethylamino-ethylamin 46 mg
10 (91 %) N,N-Bishydroxyethylaminoethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.02, t, 3H; 1.53, t, 3H; 1.70, m, 2H; 1.86, sex., 2H; 2.9, m, 9H; 2.95, t, 2H; 3.09, t, 2H; 3.65, t, 4H; 4.28, quart., 2H; 7.14, d, 1H; 7.95, dd,
15 1H; 8.35, d, 1H.

Beispiel 24

2-[2-Ethoxy-5-(4-dimethoxyphosphorylmethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 0,4 g (0,97 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid, 390 mg Triethylamin und 0,86 g (2,99 mmol) 4-Dimethoxyphosphorylmethyl-piperazin Trifluoracetat 321 mg (53 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-dimethoxyphosphorylmethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

10

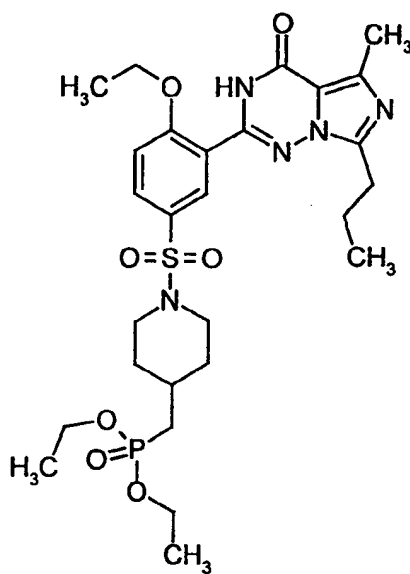
$R_f=0.4$ (Dichlormethan/Methanol=20:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.60, t, 3H; 1.88, sex., 2H; 2.62, s, 3H; 2.75, m, 4H; 3.02, t, 2H; 3.11, m, 4H; 3.70, s, 3H; 3.75, s, 3H; 4.35, quart., 2H; 5.30, s, 2H; 7.18, d, 1H; 7.88, dd, 1H; 8.45, d, 1H; 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 25

2-[2-Ethoxy-5-(4-diethoxyphosphorylmethyl-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 0,4 g (0,97 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 0,86 g (3,7 mmol) 4-Diethoxyphosphorylmethyl-piperidin 366 mg (49 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-diethoxyphosphorylmethyl-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

10

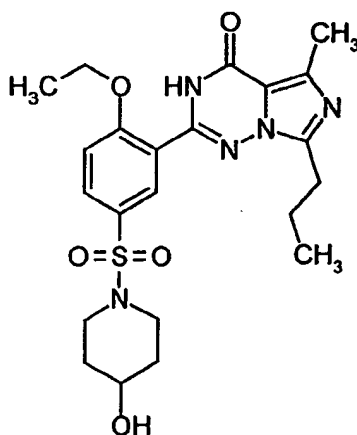
$R_f=0.4$ (Dichlormethan/Methanol=20:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 0.92, t, 3H; 1.20, t, 6H; 1.35, t, 3H; 1.75, m, 7H; 2.25, m, 2H; 2.82, t, 2H; 3.61, d, 2H; 3.95, quin., 4H; 4.21, quart., 2H; 7.38, d, 1H; 7.87, m, 2H; 11.70, s, 1H.

15

Beispiel 26

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 531 mg (1,29 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 393 mg (3,88 mmol) 4-Hydroxypiperidin 400 mg (64 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

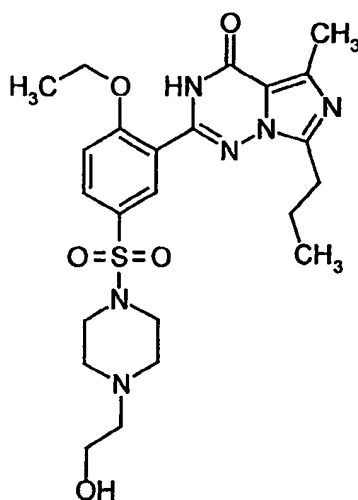
10

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0.941, t, 3H; 1.32, t, 3H; 1.45, m, 2H; 1.71, m, 4H; 2.48, s, 3H; 2.82, m, 4H; 3.11, m, 2H; 3.55, m, 1H; 4.20, quart., 2H; 4.72, d, 1H, 7.39, d, 1H; 7.87, m, 2H; 11.70, s, 1H.

15

Beispiel 27

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 411 mg (1 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 391 mg (3 mmol) 4-Hydroxyethylpiperazin 380 mg (75 %) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

10

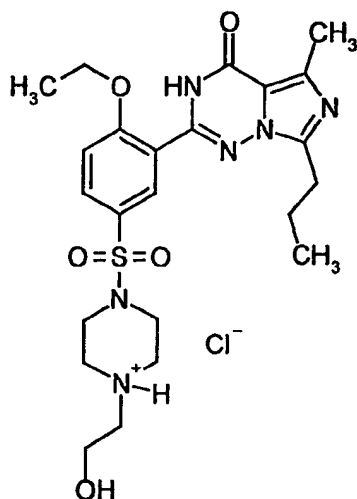
$R_f=0.198$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.87, hex., 3H; 2.60, m, 7H; 3.00, t, 2H; 3.10, m, 4H; 3.60, t, 2H; 4.36, quart., 2H; 7.18, d, 1H, 7.89, dd, 1H, 8.47, d, 1H, 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 28

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid



5

200 mg (0,39 mmol) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on werden in Ether suspendiert, mit 2 ml einer 1M Lösung von HCl in Ether versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 209 mg (100 %) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid.

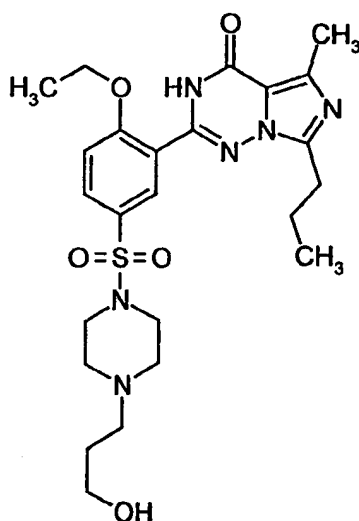
10

15

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.96, t, 3H; 1.35, t, 3H; 1.70, sex., 2H; 2.59, s, 3H; 2.85, t, 2H; 2.99, t, 2H; 3.18, m, 4H; 3.59, d, 2H; 3.75, m, 4H; 4.25, quart., 2H; 7.49, d, 1H; 7.95, m, 2H; 10.62, s, 1H; 12.31, s, 1H.

Beispiel 29

2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 150 mg (0,37 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 158 mg (1,09 mmol) 4-(3-Hydroxypropyl)-piperazin 167 mg (83 %) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on
 $R_f=0.52$ (Dichlormethan/Methanol=10:1)

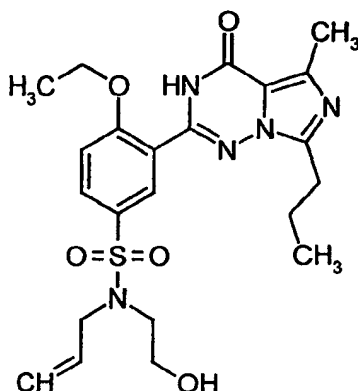
10

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.70, m, 5; 2.62 m, 8H; 3.00, t, 2H; 3.10, m, 4H; 3.72, t, 2H; 4.36, quart., 2H; 7.18, d, 1H, 7.89, dd, 1H, 8.47, d, 1H, 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 30

N-Allyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 420 mg (1,02 mmol) (1 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 300 mg (3 mmol) Allylhydroxyethylamin 400 mg (82 %) N-Allyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid

10

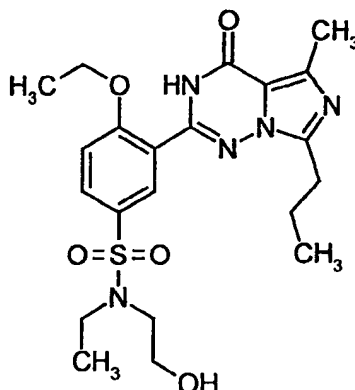
$R_f=0.345$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.90, m, 2H; 2.22, s, breit, 1H; 2.62, s, 3H; 2.99, t, 2H; 3.31, t, 2H; 3.78, t, 2H; 3.92, d, 2H; 4.37, quart., 2H; 5.23, m, 2H; 5.71, m, 1H; 7.15, d, 1H; 7.98, dd, 1H; 8.56, d, 1H; 9.66, s, 1H.

15

Beispiel 31

N-Ethyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 411 mg (1,0 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfon-säurechlorid und 267 mg (3 mmol) Ethylhydroxyethylamin 325 mg (70 %) N-Ethyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid

10

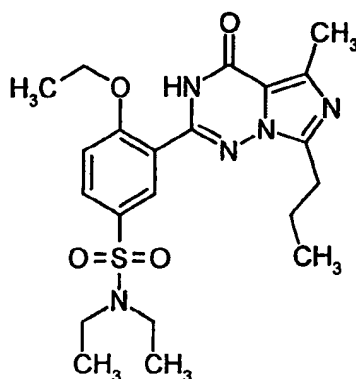
$R_f=0.29$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.20, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.88, sex., 2H; 2.30, s, breit, 1H; 2.62, s, 3H; 2.99, t, 2H; 3.32, m, 4H; 3.78, t, 2H; 3.80, m, 2H; 4.37, quart., 2H; 7.15, d, 1H; 7.98, dd, 1H; 8.56, d, 1H; 9.70, s, 1H.

15

Beispiel 32

N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 400 mg (0,97 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfon-säurechlorid und 210 mg (2,92 mmol) Diethylamin 398 mg (89 %) N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid

10

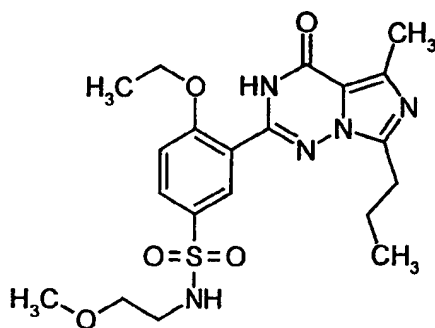
$R_f=0.49$ (Dichlormethan/Methanol=20:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.20, t, 6H; 1.49, t, 1.61, t, 3H; 1.88, sex., 2H; 2.30, s, breit, 1H; 2.62, s, 3H; 2.99, t, 2H; 3.32, m, 4H; 3.78, t, 2H; 3.80, m, 2H; 4.37, quart., 2H; 7.15, d, 1H; 7.98, dd, 1H; 8.56, d, 1H; 9.70, s, 1H.

15

Beispiel 33

N-(2-methoxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 1,23 g (3 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 680 mg (9 mmol) 2-Methoxyethylamin 900 mg (67 %) N-(2-methoxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid

10

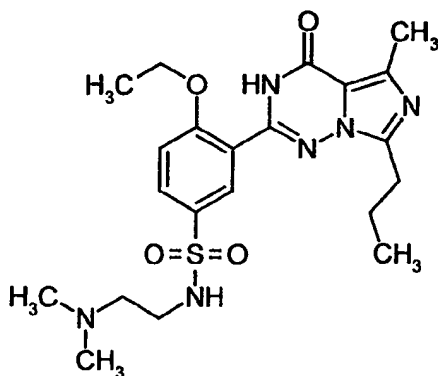
$R_f=0.25$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.58, t, 3H; 1.88, sex., 2H; 2.62, s, 3H; 3.01, t, 2H; 3.18, quart., 2H; 3.30, s, 3H; 3.45, t, 2H; 4.32, quart., 2H; 5.12, t, 1H; 7.13, d, 1H; 7.97, dd, 1H; 8.53, d, 1H; 9.82, s, 1H.

15

Beispiel 34

N-(2-N,N-dimethylethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 210 mg (0,49 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 130 mg (9 mmol) 2-N,N-Dimethylethylamin 150 mg (59 %) N-(2-N,N-dimethylethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid

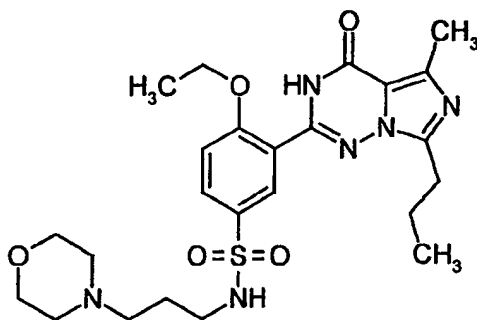
10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.01, t, 3H, 1.62, m, 4H; 1.88, sex., 2H; 2.11, s, 6H; 2.39, t, 2H; 2.63, s, 3H; 3.01, m, 3H; 4.38, quart., 2H; 7.13, d, 1H, 7.97, dd, 1H, 8.53, d, 1H; 9.82, s, 1H.

15

Beispiel 35

N-[3-(1-morpholino)propyl]-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 1,23 g (3 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 1,3 g (9 mmol) 3-(1-Morpholino)-propylamin 1,38 g (88 %) N-[3-(1-morpholino)propyl]-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid

10

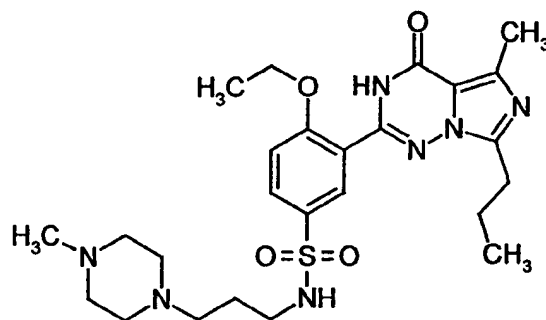
$R_f=0.23$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.58, t, 3H; 1.72, m, 2H; 1.88, sex., 2H; 2.46, m, 6H; 2.62, s, 3H; 3.01, t, 2H; 3.15, t, 2H; 3.71, t, 4H; 4.32, quart., 2H; 7.13, d, 1H, 7.97, dd, 1H, 8.53, d, 1H; 9.79, s, 1H.

15

Beispiel 36

N-{3-[1-(4-methyl)piperazino]-propyl}-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 0,04 g (0,097 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 0,05 g (0,29 mmol) 3-[1-(4-Methyl-)piperazino]-propylamin 0,04 g (77 %) N-{3-[1-(4-methyl)piperazino]-propyl}-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-

10

dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid

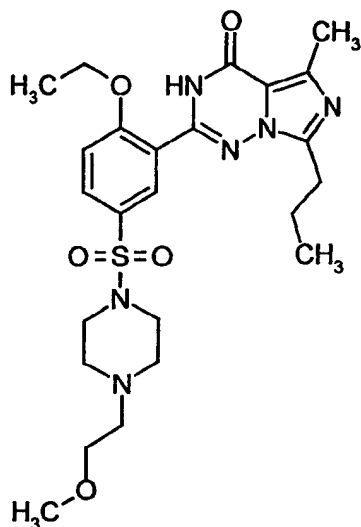
$R_f=0.11$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.55, t, 3H; 1.68, m, 2H; 1.88, sex., 2H; 2.27, s, 3H; 2.45, m, 8H; 2.62, s, 3H; 2.98, m, 3H; 3.10, t, 2H; 3.46, s, 1H; 4.30, quart., 2H; 7.13, d, 1H; 7.97, dd, 1H; 8.53, d, 1H.

15

Beispiel 37

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 40 mg (0,097 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 40 mg (0,29 mmol) 4-Methoxyethylpiperazin 50mg (99%) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

10

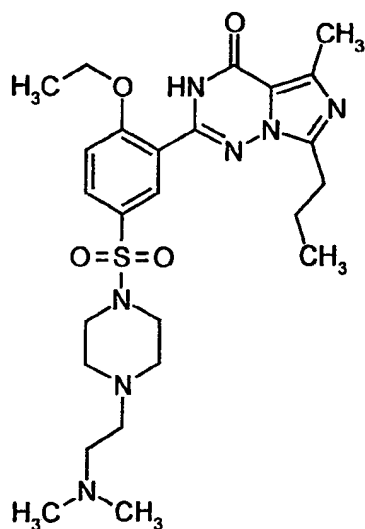
$R_f=0.27$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.87, hex., 3H; 2.60, m, 9H; 2.97, t, 2H; 3.10, m, 4H; 3.60, s, 3H; 3.46, t, 2H; 4.36, quart., 2H; 7.18, d, 1H, 7.89, dd, 1H, 8.47, d, 1H, 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 38

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-N,N-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 40 mg (0,097 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 50 mg (0,29 mmol) 4-(2-N,N-dimethyl-ethyl)piperazin 50 mg (99 %) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-N,N-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

10

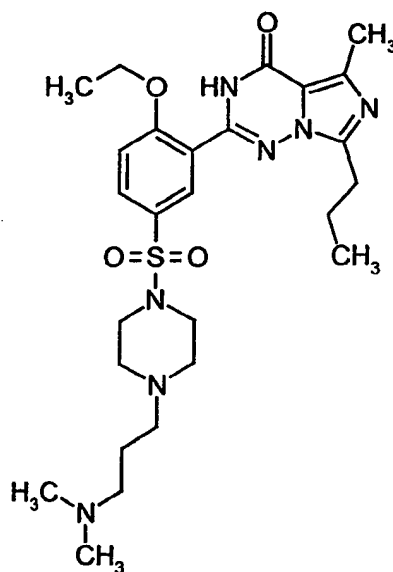
$R_f=0.11$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.87, hex., 3H; 2.20, s, 6H; 2.42, m, 4H; 2.58, m, 4H; 2.63, s, 3H; 2.99, m, 3H; 3.10, m, 4H; 4.36, quart., 2H; 7.18, d, 1H, 7.89, dd, 1H, 8.47, d, 1H, 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 39

2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-N,N-dimethyl-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,243 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 130 mg (0,73 mmol) 4-(3-N,N-dimethyl)-propylpiperazin 72 mg (54 %) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-N,N-dimethyl-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on
 $R_f=0.08$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

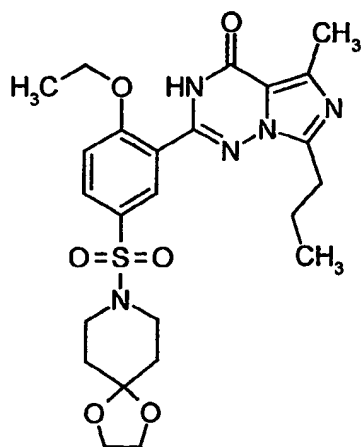
10

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.87, sex., 3H; 2.20, s, 6H; 2.25, m, 2H; 2.38, t, 2H; 2.52, m, 4H; 2.63, s, 3H; 2.99, m, 6H; 4.33, quart., 2H; 7.18, d, 1H, 7.89, dd, 1H, 8.47, d, 1H, 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 40

2-[2-Ethoxy-5-(4-dioxolano-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,243 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 100 mg (0,73 mmol) 4-Dioxolanopiperidin 111 mg (88 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-dioxolano-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

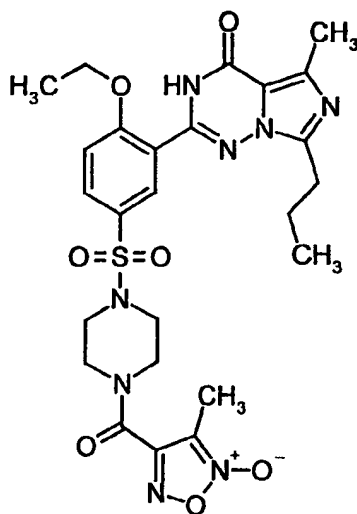
10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.80, m, 6H; 2.63, s, 3H; 2.99, t, 2H; 3.20, m, 4H; 3.90, s, 4H; 4.33, quart., 2H; 7.18, d, 1H; 7.89, dd, 1H; 8.47, d, 1H; 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 41

2-[2-Ethoxy-5-(4-(5-methyl-4-furoxancarbonyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

410 mg (1,0 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 590 mg (2,00 mmol) 1-(5-Methyl-4-furoxancarbonyl)-piperazin Trifluoracetat und 400 mg Triethylamin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit Ammoniumchloridlösung, 1M Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kristallisation aus Ether ergibt 448 mg (74 %) farblosen Feststoff.

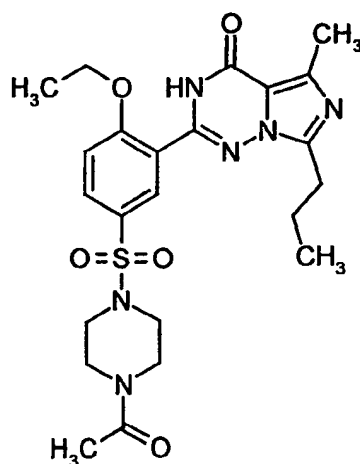
10

15

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.01, t, 3H; 1.59, t, 3H; 1.88, hex, 2H; 2.25, s, 3H; 2.63, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.20, m, 4H; 3.90, m, 2H; 4.02, m, 2H; 4.33, quart., 2H; 7.19, d, 1H; 7.89, dd, 1H; 8.48, d, 1H; 9.57, s, 1H.

Beispiel 42

2-{2-Ethoxy-5-[4-acetyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 40 mg (0,097 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 40 mg (0,29 mmol) N-Acetylpiperazin 9 mg (18 %) 2-{2-Ethoxy-5-[4-acetyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-on

10

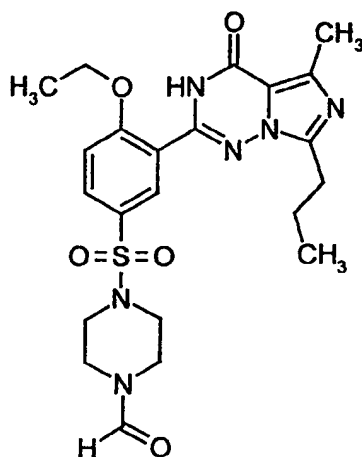
$R_f=0.34$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.87, sex., 3H; 2.05, s, 3H; 2.63, s, 3H; 3.00, m, 6H; 3.59, m, 2H; 3.72, m, 2H; 4.33, quart., 2H; 7.18, d, 1H, 7.89, dd, 1H, 8.47, d, 1H, 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 43

2-{2-Ethoxy-5-[4-formyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 40 mg (0,097 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfon-

säurechlorid und 30 mg (0,29 mmol) N-Formylpiperazin 35 mg (73 %) 2-{2-Ethoxy-

10 *f*][1,2,4]triazin-4-on

$R_f=0.29$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

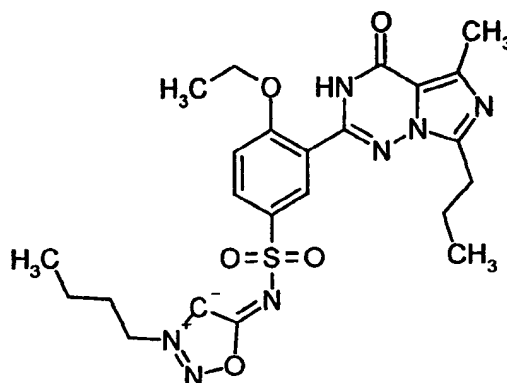
200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.87, sex., 3H; 2.05, s, 3H; 2.63,

s, 3H; 3.00, m, 6H; 3.50, m, 2H; 3.69, m, 2H; 4.33, quart., 2H; 7.18, d, 1H, 7.89, dd,

15 1H; 8.00, s, 1H; 8.47, d, 1H, 9.71, s, 1H.

Beispiel 44

2-[2-Ethoxy-5-(3-butylsydnonimin)-1-sulfonyl]-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5

110 mg (0,6 mmol) 3-Butylsydnoniminhydrochlorid werden in 2,5 ml Pyridin gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 210 mg (0,5 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid zugegeben und die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Chromatographie (Dichlormethan/Methanol) erhält man 16 mg (6 %) 2-[2-Ethoxy-5-(3-butylsydnonimin)-1-sulfonyl]-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on.

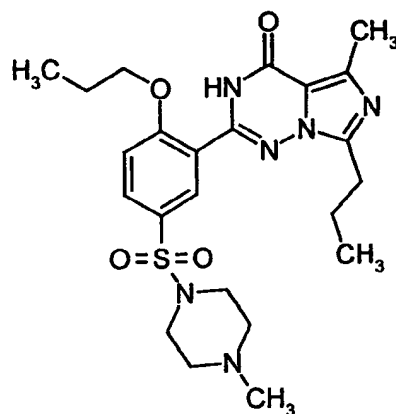
15 $R_f=0.41$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, 2t, 6H; 1.47, sex., 2H; 1.55, t, 3H; 1.88, m, 2H; 2.04, quin., 2H; 2.62, s, 3H; 2.98, t, 2H; 4.29, quart., 2H; 4.41, t, 2H; 7.08, d, 1H; 7.56, s, 1H; 7.98, dd, 1H; 8.58, d, 1H; 9.79, s, breit, 1H.

20

Beispiel 45

5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

0,85 g (2 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe einer Spatelspitze DMAP werden 0,60 g (6,00 mmol) N-Methylpiperazin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit Ammoniumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kristallisation aus Ether ergibt 0,80 g (77 %) farblosen Feststoff.

10

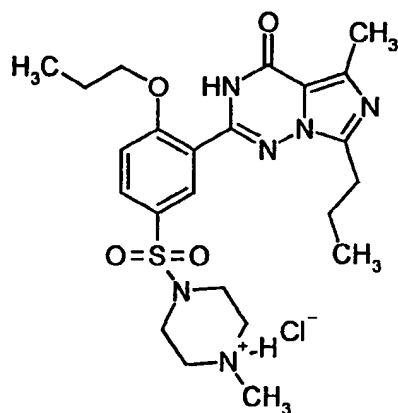
$R_f=0.233$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

15

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.00, t, 3H; 1.15, t, 3H; 1.87, hex, 2H; 1.99, hex., 2H; 2.30, s, 3H; 2.52, m, 4H; 2.62, s, 3H; 2.99, t, 2H; 3.10, m, 4H; 4.21, t, 2H; 7.17, d, 1H; 7.87, dd, 1h, 8.48, d, 1H, 9.70, s, 1H.

Beispiel 46

5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid



5

22 mg (0,045 mmol) 5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on werden in 2 ml Ether und 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,1 ml einer 1M Lösung von HCl in Ether versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird nach 20 Minuten abgesaugt und getrocknet.

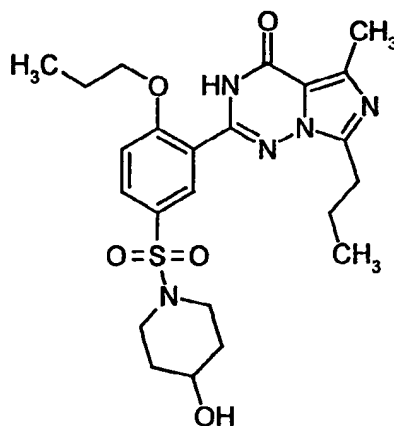
10

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.95, t, 3H; 1.75, m, 2H; 2.56, s, 3H; 2.75, m, 4H; 2.97, t, 2H; 3.15, m, 2H; 3.44, m, 2H; 3.81, m, 2H; 4.15, t, 2H; 7.47, d, 1H; 7.95, m, 2H; 11.12, s, 1H; 12.22, s, 1H.

15

Beispiel 47

2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 850 mg (2 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 610 mg (6 mmol) 4-Hydroxypiperidin 736 mg (75 %) 2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo-

10

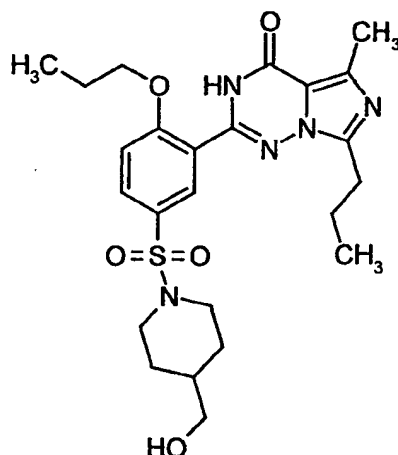
[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on
 $R_f=0.07$ (Dichlormethan/Methanol=95:5)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.16, t, 3H; 1.80, m, 9H; 2.65, s, 3H; 3.00, m, 4H; 3.32, m, 2H; 3.85, m, 1H; 4.22, t, 2H; 7.17, d, 1H; 7.89, dd, 1H; 8.50, d, 1H; 11.70, s, 1H.

15

Beispiel 48

2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 35 mg (0,3 mmol) 4-Hydroxymethylpiperidin 41 mg (82 %) 2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

10

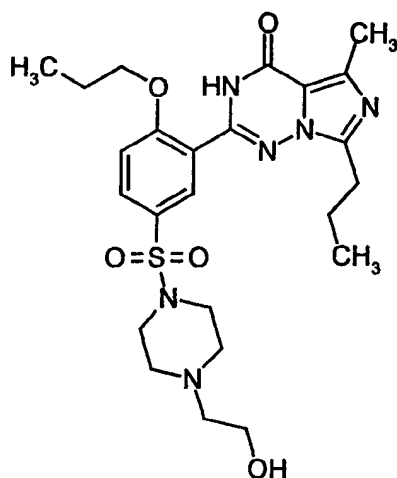
$R_f=0.52$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.001, t, 3H; 1.16, t, 3H; 1.60, m, 4H; 1.82, m, 5H; 2.31, t, 2H; 2.62, s, 3H; 2.98, t, 2H; ; 3.48, d, 2H; 3.85, d, 2H; 4.21, t, 2H; 7.,17, d, 1H; 7.88, dd, 1H; 8.45, d, 1H; 9. 71, s, 1H.

15

Beispiel 49

2-{5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxy-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 39 mg (0,3 mmol) 4-Hydroxyethylpiperazin 50 mg (96 %) 2-{5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxy-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

10

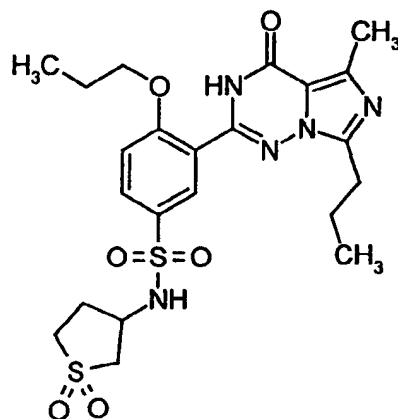
$R_f=0.43$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.15, t, 3H, 1.88, m, 2H, 2.00, m, 2H, 2.62, m, 9H, 3.00, t, 2H, 3.07, m, 4H, 3.58, t, 2H, 4.23, t, 2H; 7.19, d, 1H; 7.88, dd, 1H, 8.43, d, 1H, 9.85, s, 1H.

15

Beispiel 50

N-(1,1-Dioxotetrahydro-1 λ^6 -thiophen-3-yl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 41 mg (0,3 mmol) 2-Aminosulfolan 8 mg (14 %) N-(1,1-Dioxotetrahydro-1 λ^6 -thiophen-3-yl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid

10

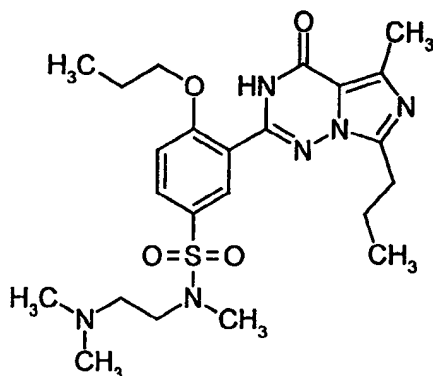
$R_f=0.49$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H, 1.15, t, 3H, 1.85, m, 2H; 1.99, m, 2H; 2.30, m, 1H; 2.50, m, 1H; 2.62, s, 3H; 2.95, m, 4H; 3.21, m, 1H; 4.20, m, 3H; 5.98, s, 1H; 7.18, d, 1H, 7.98, dd, 1H; 8.51, d, 1H, 9.71, s, 1H.

15

Beispiel 51

N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 31 mg (0,3 mmol) 1,1,4-Trimethyldiaminoethan 39 mg (79 %) N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid

10

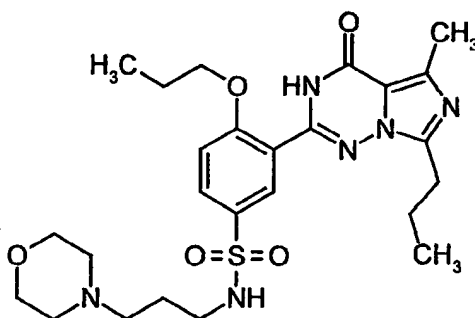
$R_f=0.28$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H, 1.15, t, 3H, 1.88, m, 2H; 2.01, m, 2H; 2.25, s, 6H; 2.50, t, 2H; 2.62, s, 3H; 2.82, s, 3H; 3.01, t, 2H; 3.18, t, 2H; 4.21, t, 2H; 7.16, d, 1H, 7.91, dd, 1H, 8.50, d, 1H; 9.70, s, 1H.

15

Beispiel 52

3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 43 mg (0,3 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-morpholin 52 mg (97 %) 3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-propoxy-benzol-sulfonsäureamid

10

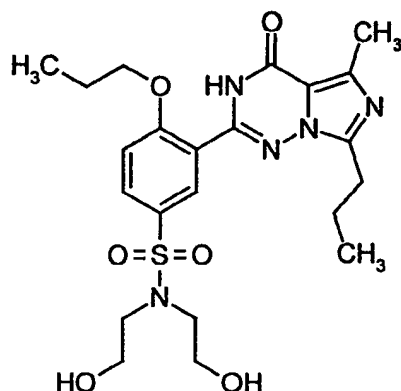
$R_f=0.33$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H, 1.15, t, 3H, 1.71, m, 2H; 1.93, m, 4H; 2.43, m, 6H; 2.62, s, 3H; 2.98, t, 2H; 3.12, t, 2H; 3.70, m, 4H; 4.21, t, 2H; 7.15, d, 1H; 7.96, dd, 1H; 8.55, d, 1H; 9.85, s, 1H.

15

Beispiel 53

N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 32 mg (0,3 mmol) Bishydroxyethylamin 34 mg (69 %) N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid

10

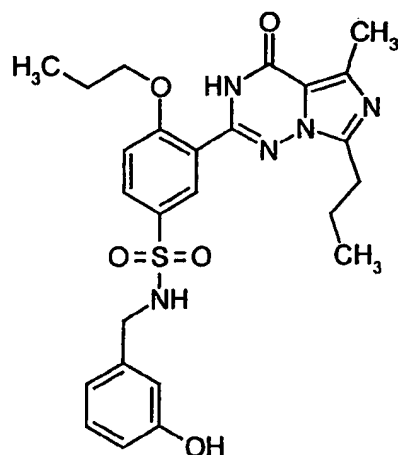
$R_f=0.36$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.15, t, 3H; 1.85, m, 2H; 1.97, m, 2H; 2.60, s, 3H; 2.98, t, 2H; 3.33, t, 4H; 3.87, t, 4H; 4.20, t, 2H; 7.15, d, 1H; 7.92, dd, 1H; 8.49, d, 1H; 9.85, s, 1H.

15

Beispiel 54

N-(3-Hydroxybenzyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfon-

säurechlorid und 37 mg (0,3 mmol) 3-Hydroxybenzylamin 4 mg (8 %) N-(3-Hydroxybenzyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-

10 triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid

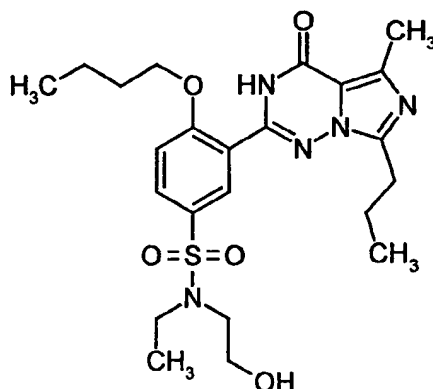
$R_f=0.43$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H, 1.13, t, 3H; 1.83, m, 2H; 1.96, m, 2H; 2.59, s, 3H, 2.96, t, 2H, 4.16, m, 4H, 5.05, t, 1H; 6.52, s, 1H; 6.70, m, 2H; 7.06, m, 2H;

15 7.93, dd, 1H, 8.41, d, 1H, 9.77, s, 1H.

Beispiel 55

N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 27 mg (0,3 mmol) Ethylhydroxyethylamin 18 mg (38 %) N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid

10

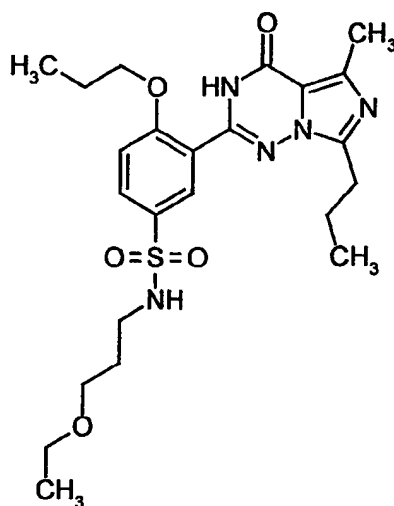
$R_f=0.48$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.15, 2t, 6H; 1.75, s, 2H; 1.85, m, 2H; 1.98, m, 2H; 2.40, s, 1H; 2.62, s, 3H; 2.99, t, 2H; 3.32, m, 4H; 3.90, quart., 2H, 4.21, quart., 2H; 7.15, d, 1H; 7.95, dd, 1H; 8.55, d, 1H, 9.73, s, 1H.

15

Beispiel 56

N-(3-Ethoxypropyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 31 mg (0,3 mmol) 3-Ethoxypropylamin 47 mg (96 %) N-(3-Ethoxypropyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid

$R_f=0.60$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

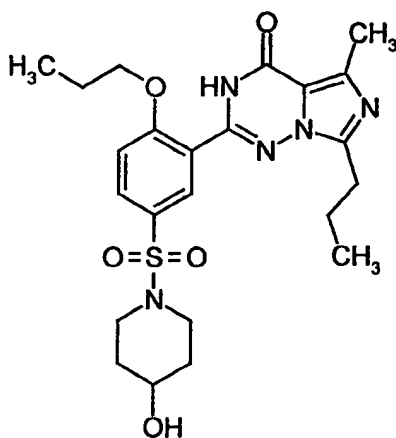
10

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.15, m, 6H; 1.89, m, 7H; 2.62, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.12, quart., 2H; 3.46, m, 4H; 4.20, t, 2H; 5.52, m, 1H; 7.15, d, 1H; 7.98, dd, 1H; 8.55, d, 1H, 9.85, s, 1H.

15

Beispiel 57

2-[5(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 212 mg (0,5 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 152 mg (1,5 mmol) 4-Hydroxypiperidin 125 mg (50 %) 2-[5(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on

10

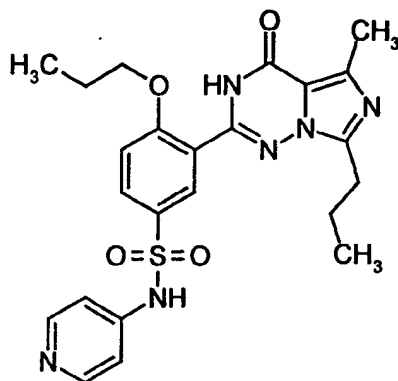
$R_f=0.07$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.05, t, 3H; 1.18, t, 3H, 1.98, m, 8H, 2.71, s, 3H; 3.10, m, 2H; 3.28, m, 4H; 3.88, m, 1H; 4.28, t, 2H; 7.21, d, 1H; 7.97, dd, 1H, 8.45, d, 1H. 10.45, s, 1H.

15

Beispiel 58

3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-yl-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 85 mg (0,2 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 56 mg (0,6 mmol) 4-Aminopyridin nach 18 Stunden reflux in 1 ml THF 24 mg (25 %) 3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-yl-benzolsulfonsäureamid

10

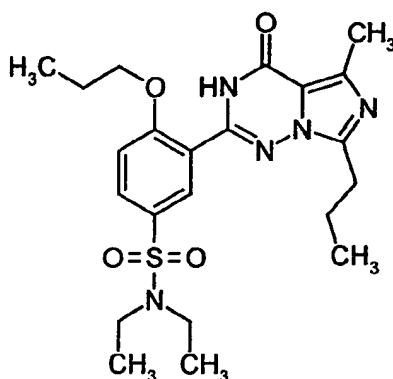
$R_f=0.13$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 1.01, t, 3H; 1.09, t, 3H; 1.90, m, 4H; 2.60, s, 3H; 2.99, t, 2H; 4.16, t, 2H; 7.05, d, 2H; 7.15, d, 1H; 7.88, d, 2H; 8.05, dd, 1H; 8.41, d, 1H.

15

Beispiel 59

N,N-Diethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 22 mg (0,6 mmol) Diethylamin 42 mg (92 %) N,N-Diethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid.

10

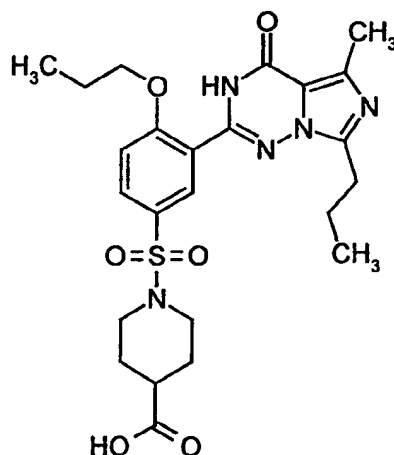
$R_f=0.64$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.18, 2t, 9H; 1.92, 2 hex., 4H; 2.62, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.29, quart., 4H; 4.21, t, 2H; 7.13, d, 1H; 7.93, dd, 1H; 8.51, d, 1H, 9.85, s, 1H.

15

Beispiel 60

1-[3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonyl]-piperidin-4-carbonsäure



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 14 mg (0,6 mmol) Piperidincarbonsäure in 1 ml eines Gemisches aus THF und Wasser (1:1) mit 26,5 mg Natriumcarbonat 21 mg (41 %) 1-[3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonyl]-piperidin-4-carbonsäure.

10

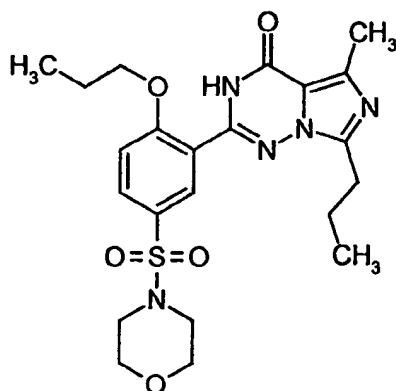
$R_f=0.28$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.90, t, 3H; 1.04, t, 3H; 1.80, m, 4H; 2.21, m, 2H, 2.51, s, 3H, 2.85, m, 2H, 3.56, m, 6H; 4.10, t, 2H; 7.12, d, 1H, 7.71, dd, 1H, 8.10, d, 1H, 10.72, s, breit, 1H.

15

Beispiel 61

5-Methyl-2-[5-(morpholin-4-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 26 mg (0,3 mmol) Morpholin 34 mg (71 %) 5-Methyl-2-[5-(morpholin-4-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

10

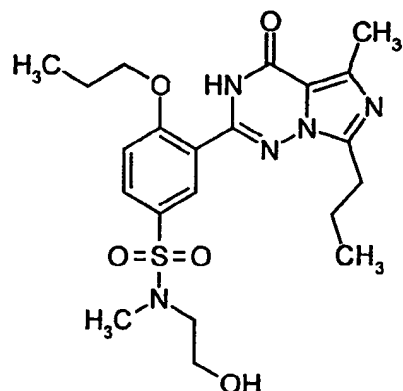
$R_f=0.64$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.16, t, 3H, 1.89, hex., 2H, 2.00, hex., 2H; 2.63, s, 3H; 3.02, m, 4H; 4.25, t, 2H, 7.19, d, 1H, 7.89, dd, 1H; 8.48, d, 1H; 9.78, s, 1H.

15

Beispiel 62

N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 23 mg (0,63 mmol) Methylhydroxyethylamin 25 mg (54 %) N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid.

10

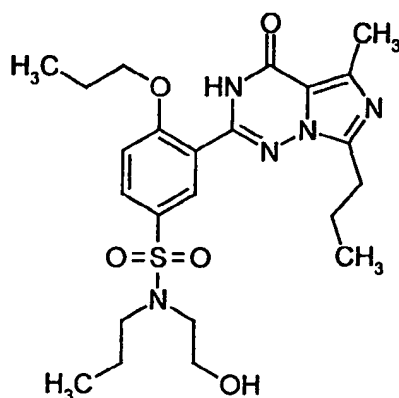
$R_f=0.53$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.15, t, 3H; 1.82, m, 2H; 1.99, hex., 2H; 2.40, s, breit, 1H, 2.62, s, 3H, 2.89, s, 3H; 2.99, t, 2H; 3.21, t, 2H; 3.80, s, breit, 2H; 4.21, t, 2H, 7.16, d, 1H; 7.92, dd, 1H, 8.50, d, 1H, 9.79, s, 1H.

15

Beispiel 63

N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid



5

auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 31 mg (0,6 mmol) Propylhydroxyethylamin 20 mg (40 %) N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid.

10

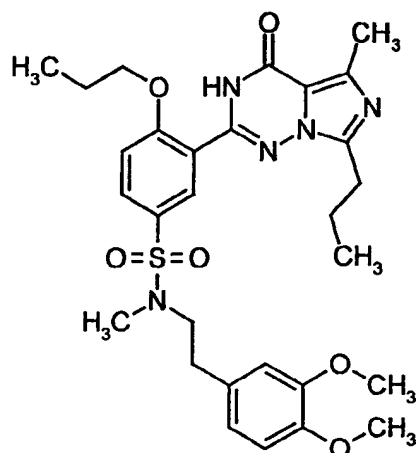
$R_f=0.52$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.90, t, 3H; 1.01, t, 3H; 1.15, t, 3H; 1.52, m, 2H, 1.88, m, 2H, 2.00, m, 2H; 2.40, s, 1H; 2.63, s, 3H, 3.01, t, 2H, 3.22, m, 4H; 3.80, quart., 2H; 4.21, t, 2H, 7.15, d, 2H, 7.95, dd, 1H, 8.55, d, 1H; 9.75, s, 1H.

15

Beispiel 64

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)ethyl]-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 59 mg (0,3 mmol) N-Methyl-3,4-dimethoxyphenylethylamin 45 mg (78 %) N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid.

10

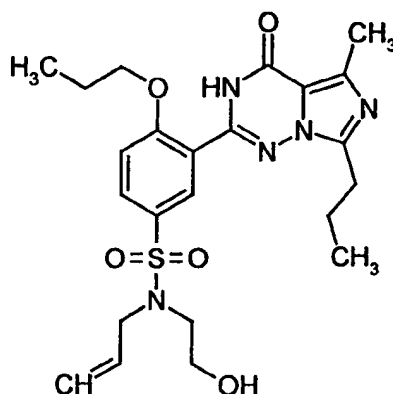
$R_f=0.35$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.90, t, 3H; 1.07, t, 3H; 1.78, m, 2H; 1.92, m, 2H; 2.55, s, 3H; 2.73, s, 3H; 2.78, m, 2H; 2.89, t, 2H; 3.23, t, 2H; 3.80, s, 6H; 4.15, t, 2H; 6.65, m, 3H; 7.05, d, 1H; 7.75, dd, 1H; 8.41, d, 1H; 9.67, s, 1H.

15

Beispiel 65

N-Allyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 31 mg (0,3 mmol) Allylhydroxyethylamin 34 mg (70 %) N-Allyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfon-säureamid.

10

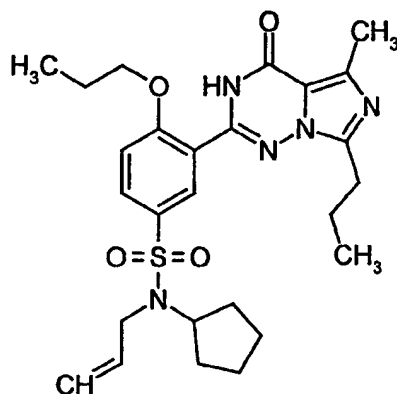
$R_f=0.52$ (Dichlormethan/Methanol=9:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.15, t, 3H; 1.85, m, 2H; 1.99, m, 2H; 2.38, s, breit, 1H; 2.63, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.32, t, 2H; 3.86, t, 2H; 3.90, d, 2H; 4.25, t, 2H; 5.21, m, 2H; 5.71, m, 1H; 7.15, d, 1h; 7.95, dd, 1H; 8.55, d, 1H; 9.77, s, 1H.

15

Beispiel 66

N-Allyl-N-cyclopentyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 38 mg (0,3 mmol) Allylcyclopentylamin 33 mg (64 %) N-Allyl-N-cyclopentyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid.

10

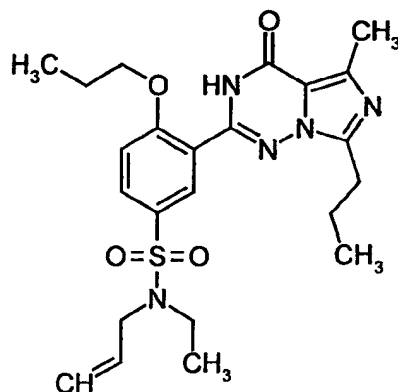
$R_f=0.43$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.15, t, 3H; 1.53, m, 9H; 2.00, m, 4H, 2.63, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.80, m, 2H, 4.21, t, 2H, 5.20, m, 2H; 5.88, m, 1H, 7.12, d, 1H, 7.95, dd, 1H, 8.55, d, 1H, 9.75, s, 1H.

15

Beispiel 67

N-Allyl-N-ethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 42 mg (0,1 mmol) 4-Propoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 26 mg (0,3 mmol) Allylethylamin 30 mg (64 %) N-Allyl-N-ethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid.

10

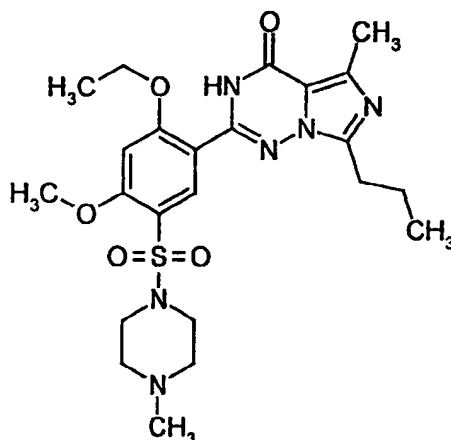
$R_f=0.44$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.15, t, 6H; 1.89, m, 2H, 2.01, m, 2H, 2.63, s, 3H, 3.00, t, 2H, 3.27, quart., 2H, 3.87, d, 2H, 4.23, t, 2H, 5.20, m, 2H, 5.72, m, 1H; 7.15, d, 1H, 7.95, dd, 1H, 8.55, d, 1H; 9.80, s, 1H.

15

Beispiel 68

2-[2-Ethoxy-4-methoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5

20 mg (0.045mmol) 4-Ethoxy-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid werden in 0,5 ml Dichlormethan gelöst, mit einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin und 14 mg (0,136 mmol) N-Methylpiperazin versetzt und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reinigung über Kieselgel erhält man 12,8 mg (55 %) 2-[2-Ethoxy-4-methoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on.

10

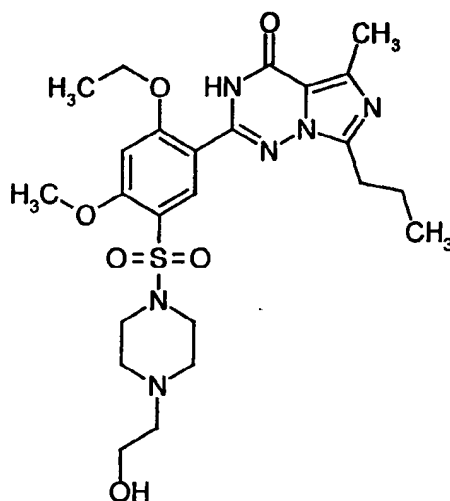
$R_f=0.22$ (Dichlormethan/Methanol=20:1).

15

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.94, t, 3H; 1.55, t, 3H; 1.80, m, 2H; 2.24, s, 3H; 2.42, t, 4H; 2.55, s, 3H; 2.92, t, 2H; 3.19, t, 4H; 3.91, s, 3H; 4.25, quart., 2H; 6.48, s, 1H; 8.57, s, 1H; 9.54, s, 1H.

Beispiel 69

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-4-methoxy-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 20 mg (0,045 mmol) 4-Ethoxy-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 18 mg (0,14 mmol) 4-Hydroxyethylpiperazin 11 mg (46 %) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-4-methoxyphenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on.

10

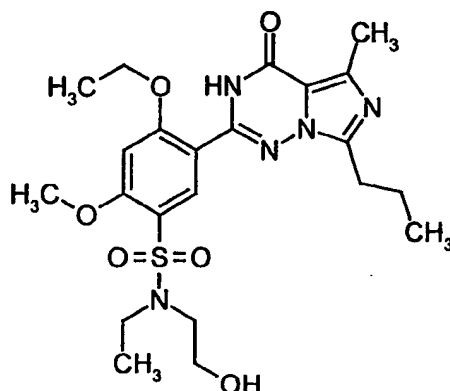
$R_f=0.34$ (Dichlormethan/Methanol=15:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.94, t, 3H; 1.55, t, 3H; 1.80, m, 3H; 2.52, m, 9H; 2.92, t, 2H; 3.20, t, 4H; 3.44, t, 2H; 3.92, s, 3H; 4.25, quart., 2H; 6.49, s, 1H; 8.56, s, 1H; 9.55, s, 1H.

15

Beispiel 70

4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 20 mg (0,045 mmol) 4-Ethoxy-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 12 mg (0,14 mmol) Ethylhydroxyethylamin 8 mg (34 %) 4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid.

10

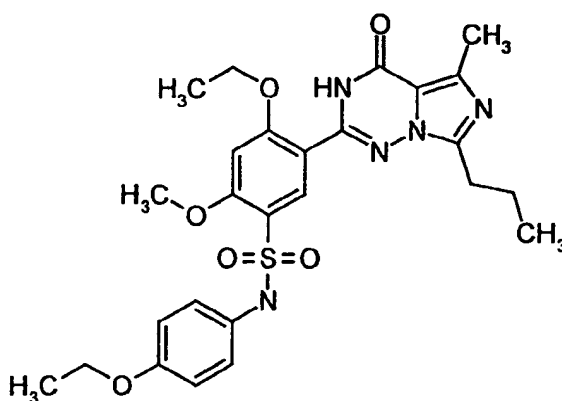
$R_f=0.45$ (Dichlormethan/Methanol=15:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.18, t, 3H; 1.61, t, 2H; 1.88, m, 2H; 2.39, s, breit, 1H; 2.65, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.38, quart., 2H; 3.45, t, 2H; 3.78, m, 2H; 4.01, s, 3H; 4.20, quart., 2H; 6.58, s, 1H; 8.67, s, 1H; 9.61, s, 1H.

15

Beispiel 71

4-Ethoxy-N-(4-ethoxyphenyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 20 mg (0,045 mmol) 4-Ethoxy-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und 19 mg (0,14 mmol) 4-Ethoxyanilin 7 mg (34 %) 4-Ethoxy-N-(4-ethoxyphenyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzol-sulfonsäureamid.

10

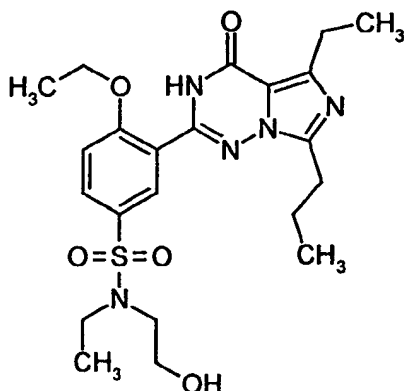
$R_f=0.36$ (Dichlormethan/Methanol=20:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.33, t, 3H, 1.59, t, 3H, 1.86, hex., 2H, 2.62, s, 3H; 3.02, t, 2H; 3.92, quart., 2H; 4.11, s, 3H; 4.31, quart., 2H; 6.58, s, 1H, 6.72, d, 2H; 6.88, s, breit, 1H; 6.99, d, 2H, 8.50, s, 1H; 9.59, s, 1H.

15

Beispiel 72

4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonsäureamid



5

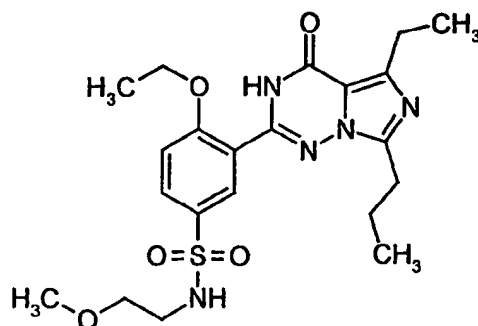
0,64 g (1,5 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin werden 0,40 g (4,50 mmol) 2-(Ethylamino)-ethanol zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie (Dichlormethan/Methanol=95:5) ergibt 0,454 g (63 %) farblosen Feststoff.

15

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.02, t, 3H; 1.20, t, 3H; 1.35, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.88, sex., 2H; 2.25, s, breit, 1H; 3.01, m, 4H; 3.32, m, 4H; 3.70, m, 2H; 3.80, m, 2H; 4.37, quart., 2H; 7.15, d, 1H; 7.98, dd, 1H; 8.56, d, 1H; 9.70, s, 1H.

Beispiel 73

N-(2-methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 40 mg (0,094 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 21 mg (0,282 mmol) 2-Methoxyethylamin 15 mg (34 %) N-(2-methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid.

10

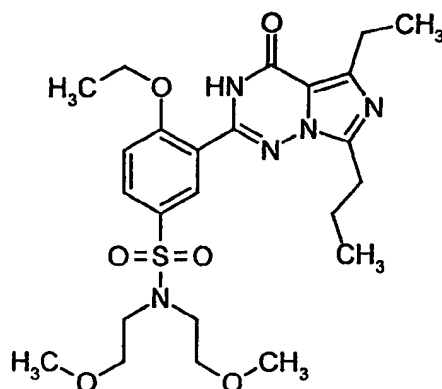
$R_f=0.2$ (Ethylacetat/Cyclohexan=2:1)

15

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.97, t, 3H; 1.25, t, 3H; 1.53, t, 3H; 1.82, sex., 2H; 2.97, m, 4H; 3.11, m, 2H; 3.22, s, 3H; 3.39, t, 2H; 4.37, quart., 2H; 5.00, t, 1H; 7.17, d, 1H, 7.97, dd, 1H, 8.53, d, 1H; 9.82, s, 1H.

Beispiel 74

N,N-Bis-(2-Methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 40 mg (0,094 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfon-säurechlorid und 38 mg (0,28 mmol) Bismethoxyethylamin 17 mg (34 %) N,N-Bis-(2-Methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid.

10

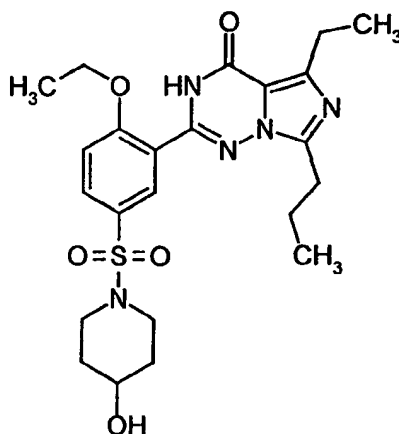
$R_f=0.34$ (Ethylacetat/Cyclohexan=2:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.97, t, 3H; 1.27, t, 3H; 1.53, t, 3H; 1.80, sex., 2H; 2.95, m, 4H; 3.22, s, 6H; 3.39, m, 4H; 3.49, m, 4H; 4.27, quart., 2H; 7.17, d, 1H, 7.97, dd, 1H, 8.53, d, 1H; 9.82, s, 1H.

15

Beispiel 75

2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 640 mg (1,5 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 460 mg (4,5 mmol) 4-Hydroxypiperidin 485 mg (66 %) 2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

10

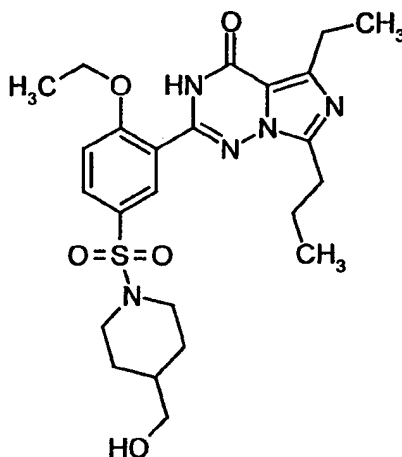
$R_f=0.37$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.32, t, 3H; 1.60, t, 3H; 1.80, m, 7H; 2.97, m, 6H; 3.30, m, 2H; 3.82, m, 1H; 4.34, quart., 2H; 7.17, d, 1H; 7.90, dd, 1H, 8.45, d, 1H. 9.75, s, 1H.

15

Beispiel 76

2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxy-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*](1,2,4)triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 40 mg (0,094 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 33 mg (0,28 mmol) 4-Hydroxymethylpiperidin 23 mg (48 %) 2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

10

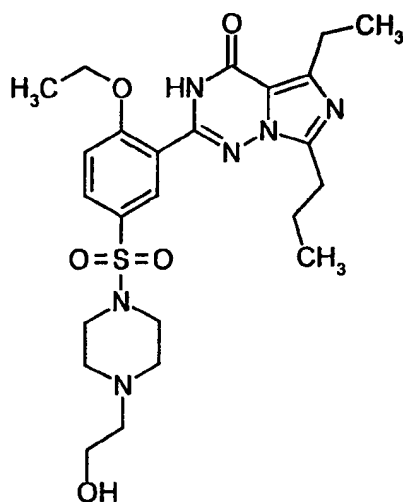
$R_f=0.38$ (Dichlormethan/Methanol=10:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.33, t, 3H; 1.60, t, 3H; 1.80, m, 8H; 2.41, m, 2H; 3.00, m, 4H; 3.56, m, 4H; 4.35, quart, 2H; 7.,17, d, 1H; 7.88, dd, 1H, 8.45, d, 1H; 9. 71, s, 1H.

15

Beispiel 77

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on



5

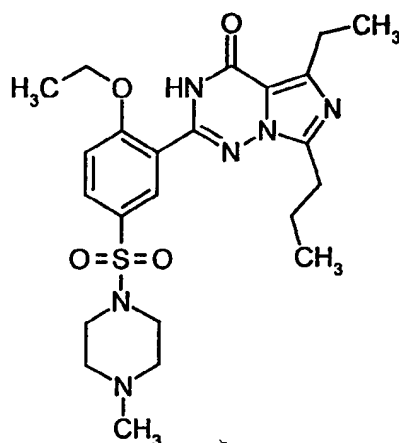
Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 40 mg (0,094 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 37 mg (0,28 mmol) 4-Hydroxyethylpiperazin 35 mg (71 %) 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*](1,2,4)triazin-4-on.

10

$R_f=0.65$ (Dichlormethan/Methanol=10:1)

Beispiel 78

2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 640 mg (1,50 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 450 mg (4,5 mmol) 4-Hydroxyethylpiperazin 495 mg (66 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on.

10

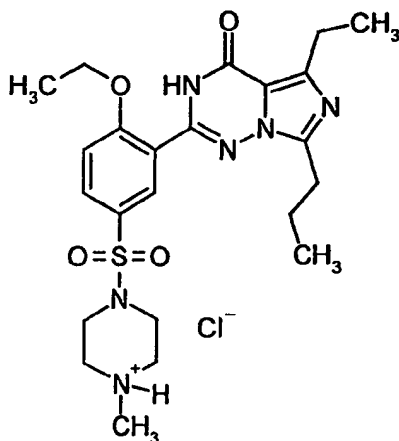
$R_f=0.30$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.35, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.89, sex., 2H; 2.31, s, 3H; 2.53, m, 4H; 3.05, m, 8H; 4.35, quart., 2H; 7.17, d, 1H; 7.89, dd, 1H; 8.48, d, 1H; 9.65, s, 1H.

15

Beispiel 79

2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid



5

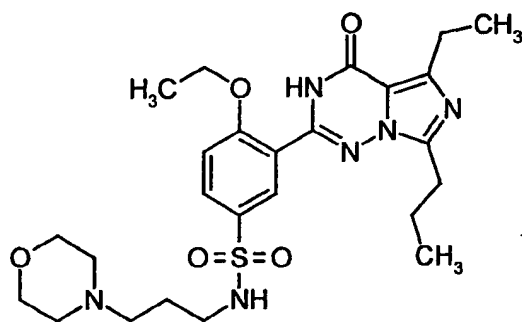
300 mg (0,61 mmol) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on werden in einer Mischung aus Ether und Dichlormethan gelöst und mit 2 ml einer 1M Lösung von HCl in Ether versetzt. Nach 20 Minuten wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet.

10

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.95, t, 3H; 1.32, 2t, 6H; 1.80, sex., 2H; 2.76, m, 4H; 3.01, m, 4H; 3.15, m, 2H; 3.44, m, 2H; 3.81, m, 2H; 4.25, quart., 2H; 7.49, d, 1H; 7.95, m, 2H; 11.25, s, 1H; 12.30, s, 1H.

Beispiel 80

3-(5-Ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 640 mg (1,5 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 650 mg (4,5 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-morpholin 476 mg (59 %) 3-(5-Ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-ethoxy-benzol-sulfonsäureamid.

10

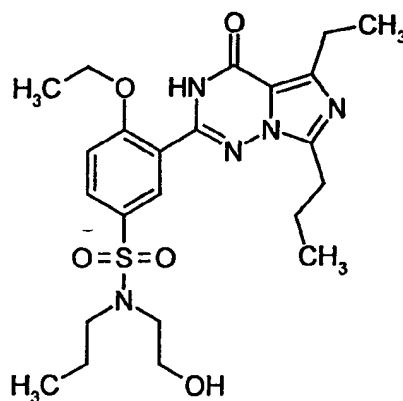
$R_f=0.18$ (Dichlormethan/Methanol=19:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.32, t, 3H; 1.60, t, 3H; 1.70, m, 3H; 1.89, sex., 2H; 2.43, m, 7H; 3.01, m, 4H; 3.15, t, 2H; 3.70, m, 4H; 4.35, quart., 2H; 7.15, d, 1H; 7.95, dd, 1H; 8.55, d, 1H; 9.82, s, 1H.

15

Beispiel 81

N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid



5

Auf analoge Weise erhält man ausgehend von 640 mg (1,5 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und 464 mg (4,5 mmol) Propylhydroxyethylamin 600 mg (81 %) N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-N-propylbenzolsulfonsäure-amid.

10

$R_f=0.73$ (Dichlormethan/Methanol=10:1)

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.91, t, 3H; 1.01, t, 3H; 1.32, t, 3H; 1.62, m, 5H; 1.88, m, 2H; 2.32, s, 1H; 3.01, m, 4H; 3.22, m, 4H; 3.80, m, 2H; 4.35, t, 2H; 7.15, d, 2H, 7.95, dd, 1H, 8.55, d, 1H; 9.75, s, 1H.

15

Die in den folgenden Tabellen 1, 2, 3, 4 und 6 aufgeführten Sulfonamide wurden mittels automatisierter Parallelsynthese aus 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid und dem entsprechenden Amin nach einer der drei folgenden Standardvorschriften hergestellt.

20

Die in der Tabelle 5 aufgeführten Sulfonamide wurden in analoger Weise mittels automatisierter Parallelsynthese aus 4-Ethoxy-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-

dihydro-imidazo[5,1-δ][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäure-chlorid und dem entsprechenden Amin hergestellt.

5 Die Reinheit der Endprodukte wurde mittels HPLC bestimmt, ihre Charakterisierungen durch LC-MS Messung vorgenommen. Der Gehalt der gewünschten Verbindung nach HPLC-MS ist in den Tabellen in der Spalte "HPLC" in Prozent angegeben. Standardvorschrift A wurde angewendet bei Aminen mit aciden Funktionalitäten, Standardvorschrift B bei Aminen mit neutralen Funktionalitäten, Standardvorschrift C bei Aminen mit zusätzlichen basischen Funktionalitäten.

10

In den Strukturformeln der folgenden Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 wurde gelegentlich auf die Abbildung der Wasserstoffatome verzichtet. Stickstoffatome mit einer freien Valenz sind daher als -NH-Rest zu verstehen.

15 Standardvorschrift A: Umsetzung von Aminen mit aciden Funktionalitäten

Zunächst werden 0,05 mmol Amin, 0,042 mmol Sulfonsäurechlorid und 0,10 mmol Na₂CO₃ vorgelegt und 0,5 ml eines Gemisches aus THF/H₂O von Hand zupipettiert. Nach 24 h bei RT wird mit 0,5 ml 1 M H₂SO₄-Lösung versetzt und über eine zweiphasige Kartusche filtriert (500 mg Extrelut (Oberphase) und 500 mg SiO₂, Laufmittel Essigester). Nach dem Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man das Produkt.

20

Standardvorschrift B: Umsetzung von Aminen mit neutralen Funktionalitäten

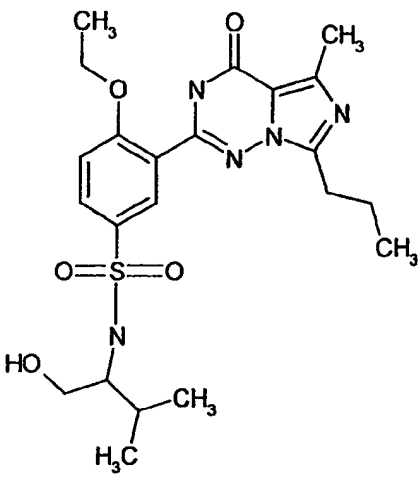
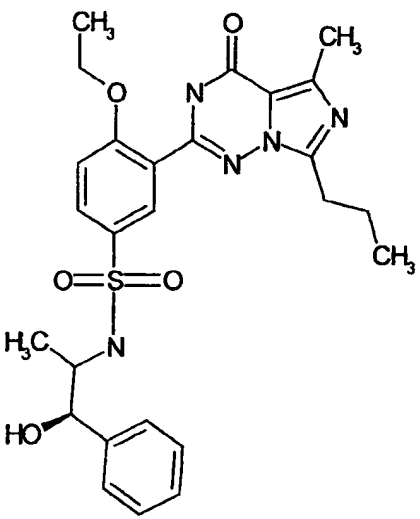
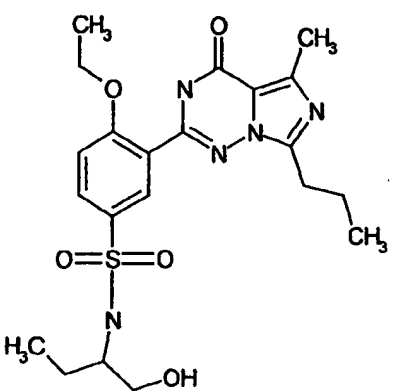
25 Zunächst werden 0,125 mmol Amin vorgelegt und vom Synthesizer 0,03 mmol Sulfonsäurechlorid als Lösung in 1,2-Dichlorethan zupipettiert. Nach 24 h wird das Gemisch mit 0,5 ml 1 M H₂SO₄ versetzt und über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut (Oberphase) und 500 mg SiO₂, Laufmittel: Essigester) filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt.

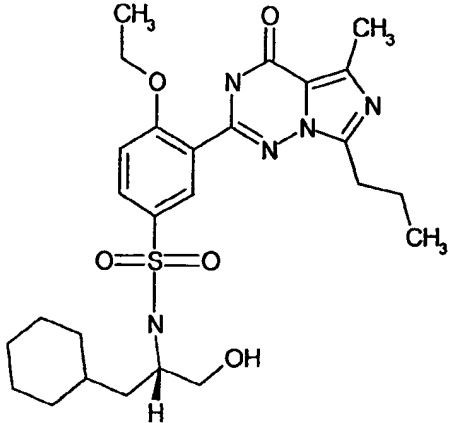
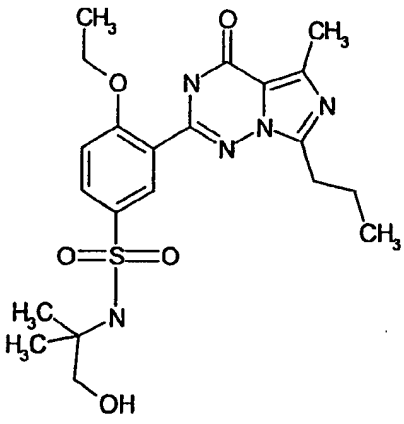
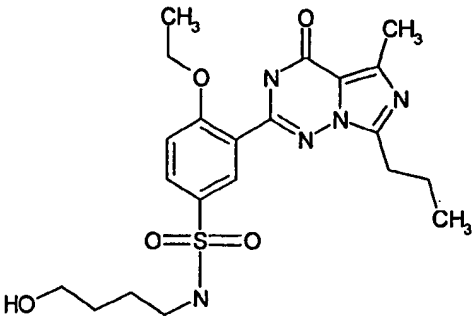
Standardvorschrift C: Umsetzung von Aminen mit basischen Funktionalitäten

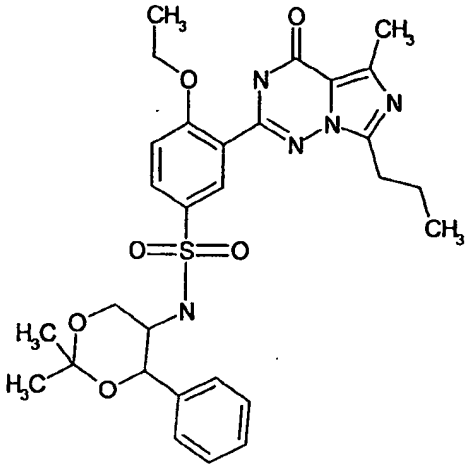
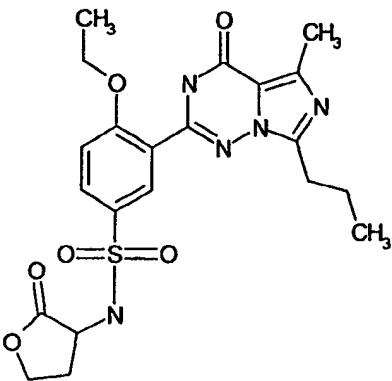
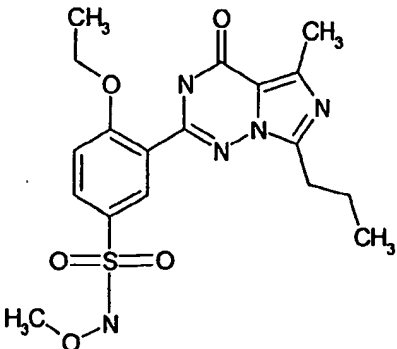
5 Zunächst werden 0,05 mmol Amin vorgelegt und vom Synthesizer 0,038 mmol Sulfonsäurechlorid als Lösung in 1,2-Dichlorethan und 0,05 mmol Triethylamin als Lösung in 1,2-Dichlorethan zupipettiert. Nach 24 h wird zunächst mit 3 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch über eine zweiphasige Kartusche filtriert. Nach dem Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man das Produkt.

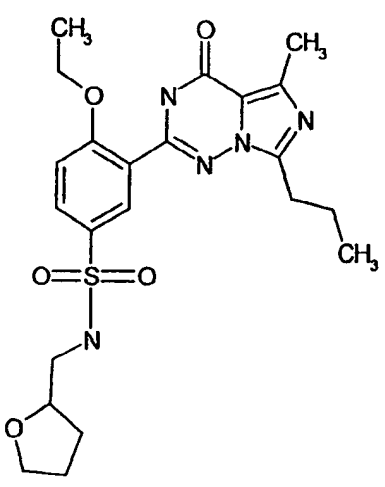
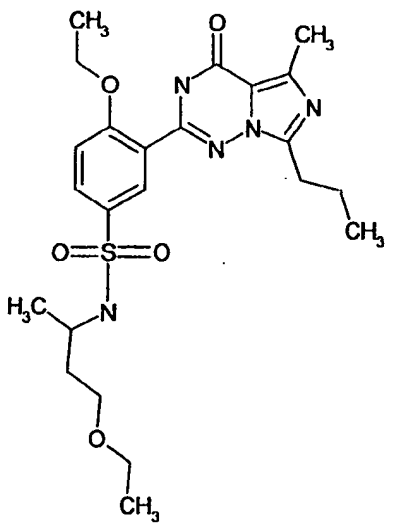
10 Alle Reaktionen werden dünnschichtchromatographisch verfolgt. Für den Fall, daß nach 24 h bei RT keine vollständige Umsetzung erfolgt ist, wird für weitere 12 h auf 60°C erhitzt und im Anschluß der Versuch beendet.

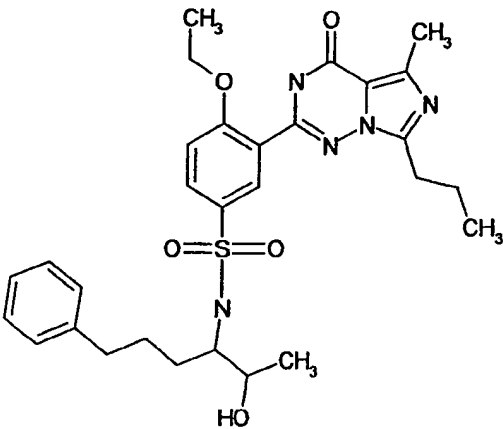
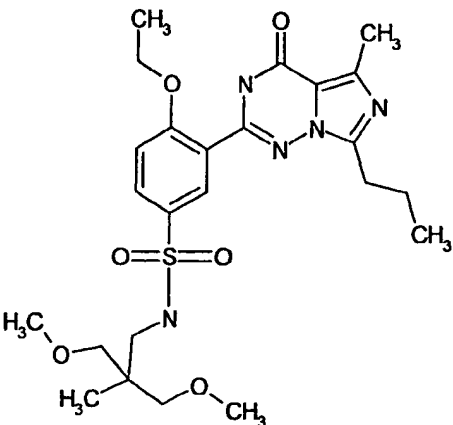
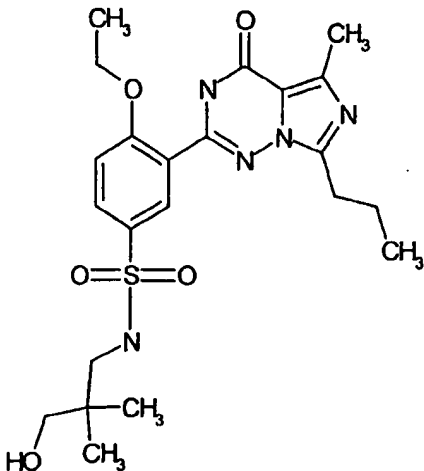
Tabelle 1:				
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
82		525,63147	83	526
83		525,63147	71	526
84		555,65796	91	556

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
85		477,58687	76	478
86		525,63147	81	526
87		463,55978	65	464

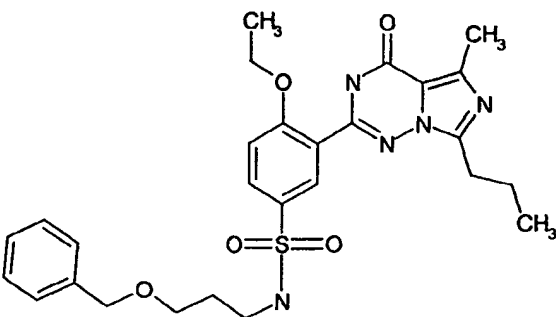
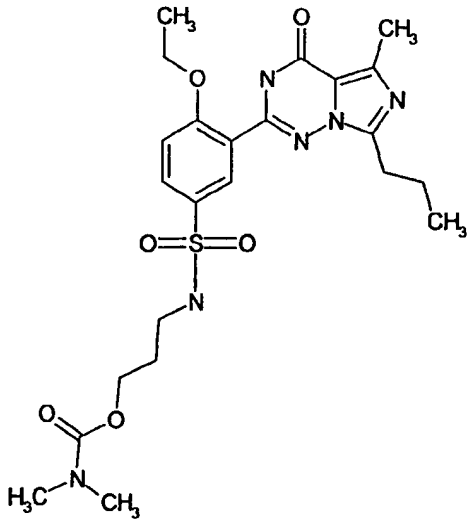
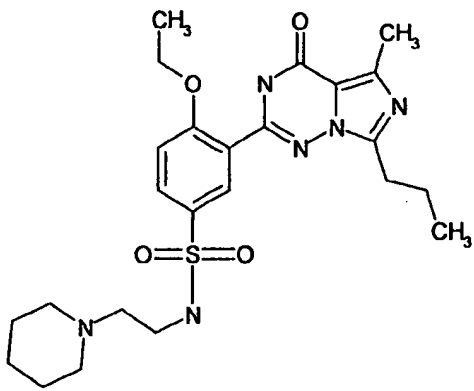
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
88		531,67929	83	532
89		463,55978	40	464
90		463,55978	44	464

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
91		581,6962	76	582
92		475,5273	61	476
93		421,47851	80	422

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
94		475,57093	81	476
95		491,61396	97	492

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
96		567,71274	80	568
97		521,64045	94	522
98		477,58687	70	478

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
99		535,62391	88	536
100		553,68565	88	554
101		529,61972	85	530

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
102		539,65856	91	540
103		520,61209	55	521
104		502,64038	82	503

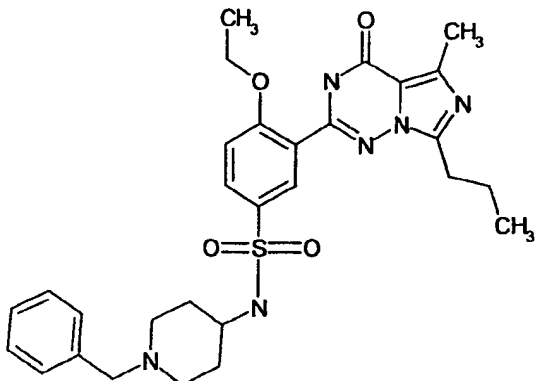
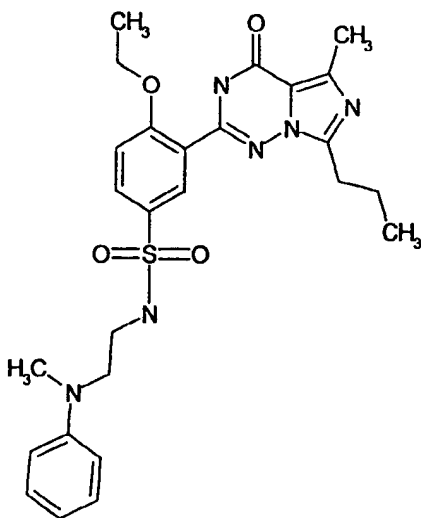
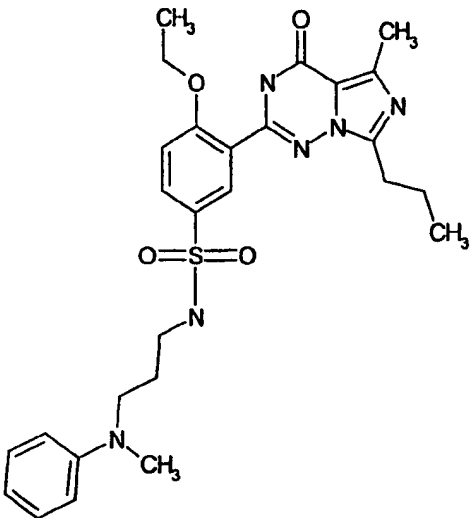
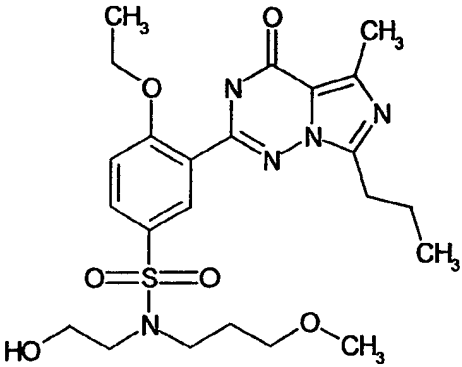
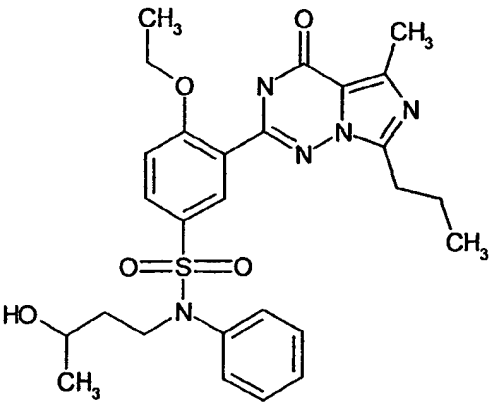
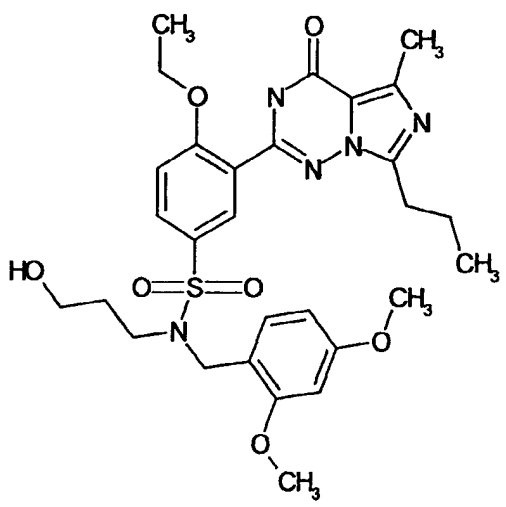
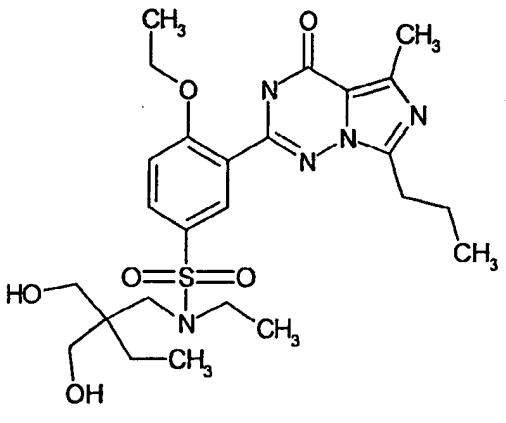
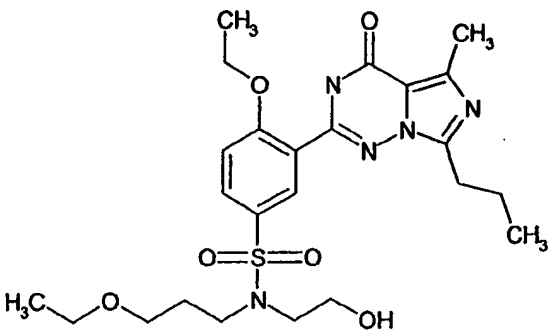
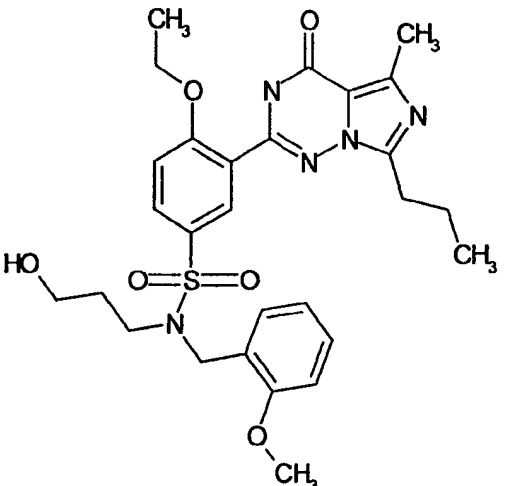
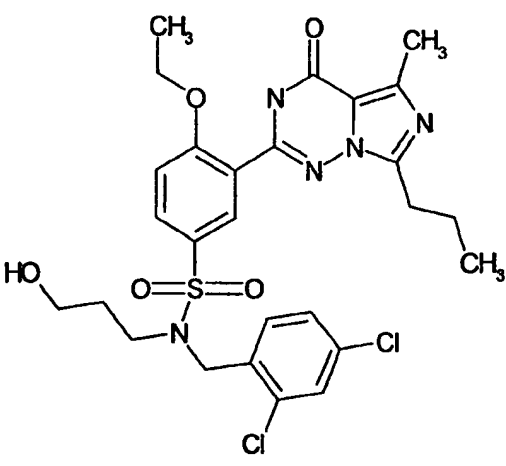
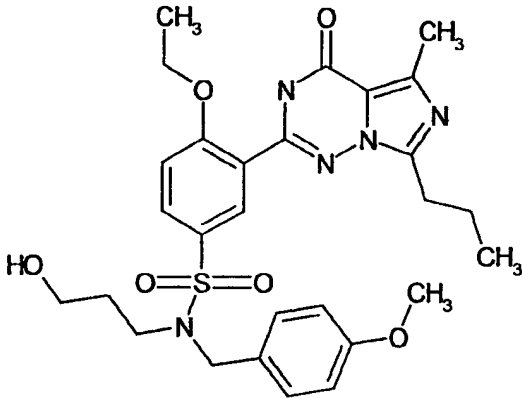
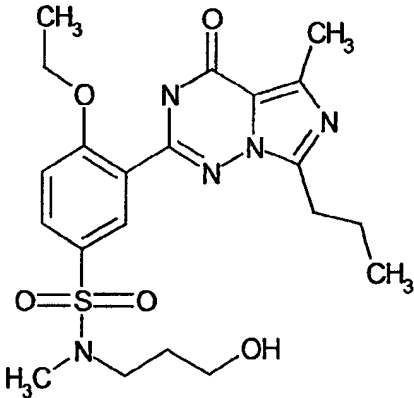
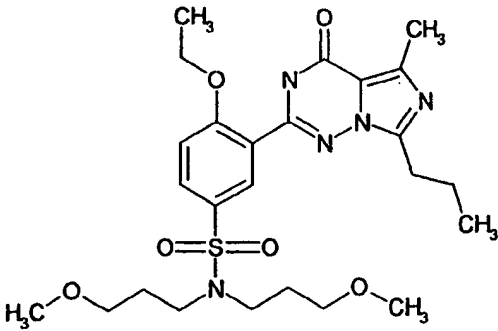
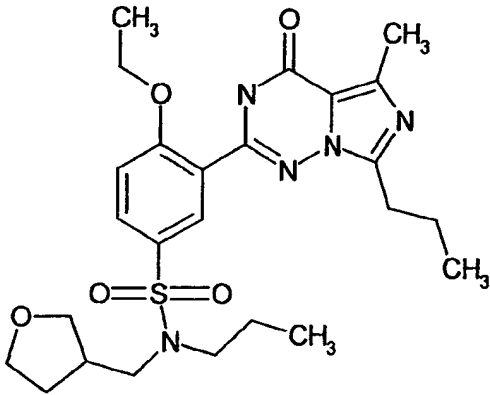
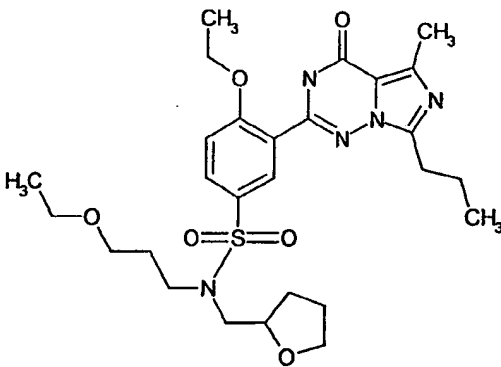
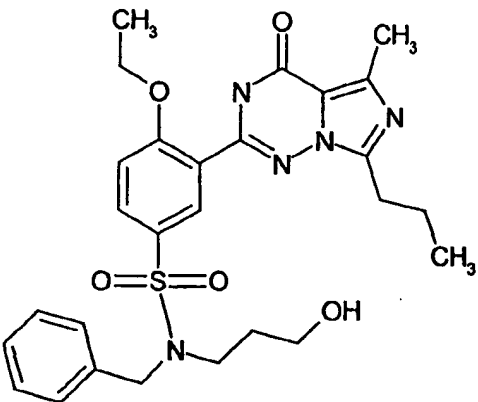
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MS + H
105		564,71207	86	565
106		524,64674	85	525
107		538,67383	85	539

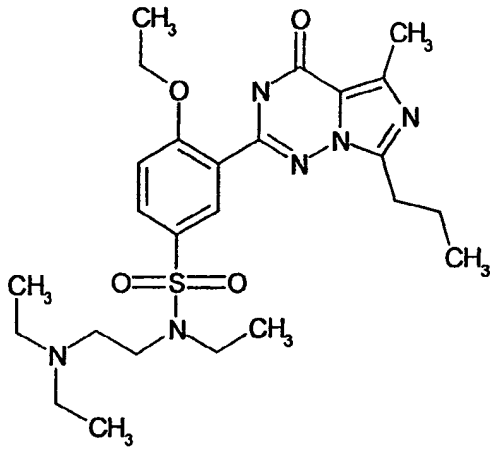
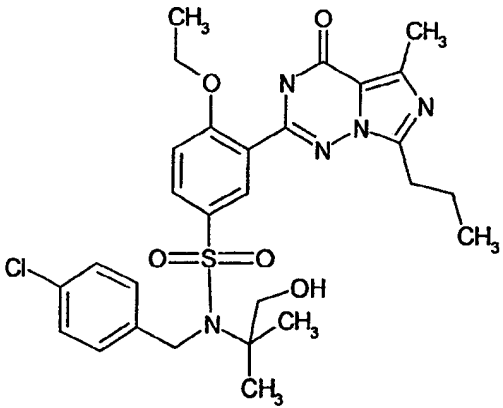
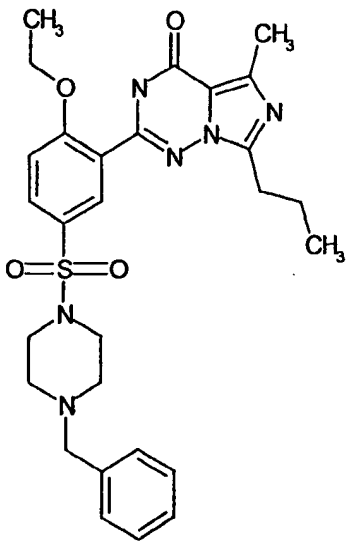
Tabelle 2:				
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
110		507,6134	74	508
111		539,6586	75	540

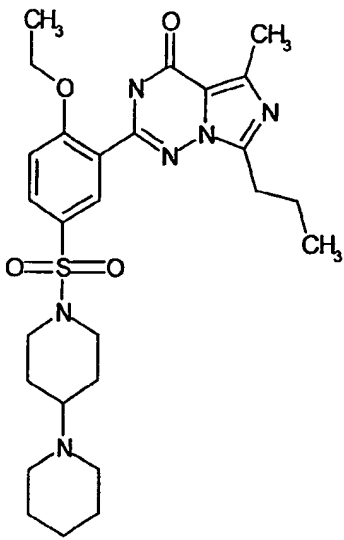
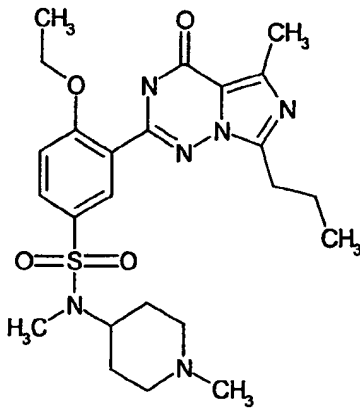
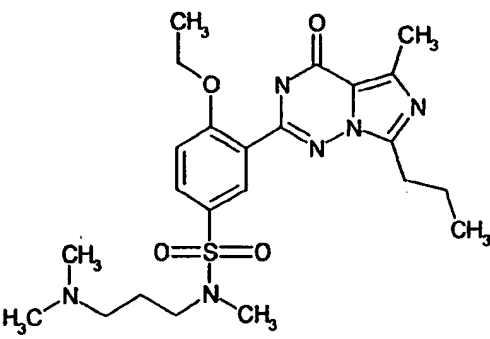
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
112		599,7115	83	600
113		535,6675	60	536

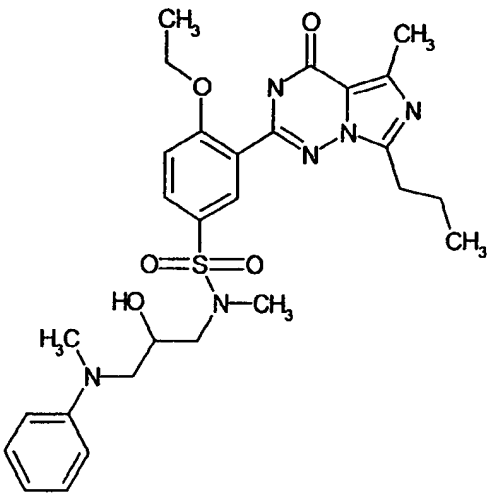
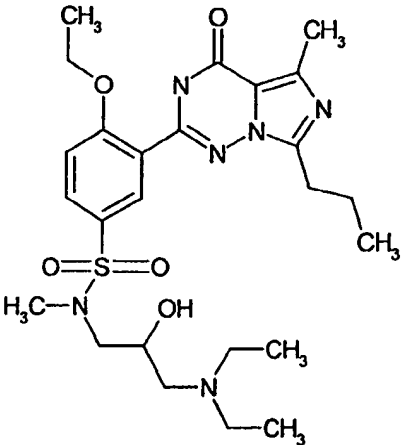
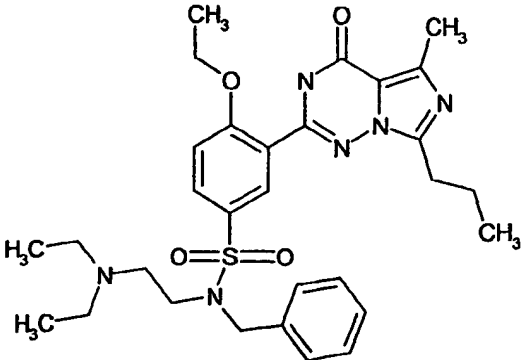
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
114	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N(CCCO)COCC</chem>	521,6405	95	522
115	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N(CCCO)Cc2cc(OC)ccc2</chem>	569,6851	84	570
116	 <chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N(CCCO)Cc2cc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	608,5486	85	608

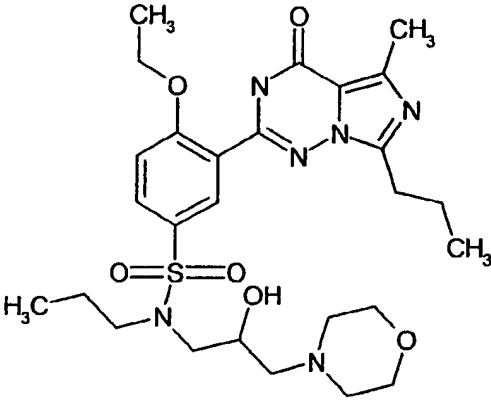
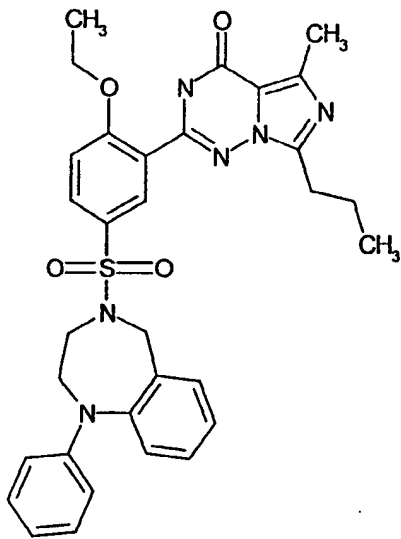
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
117		569,6851	88	570
118		463,5598	94	464
119		535,6675	93	536

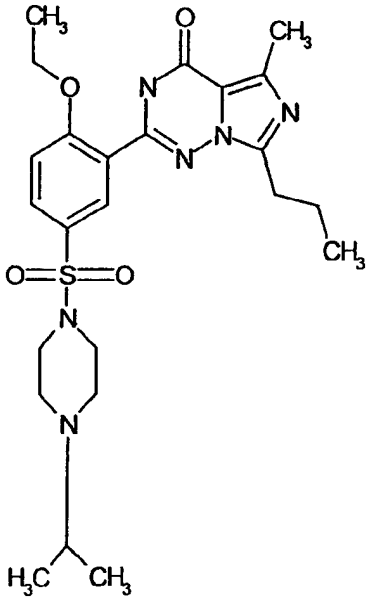
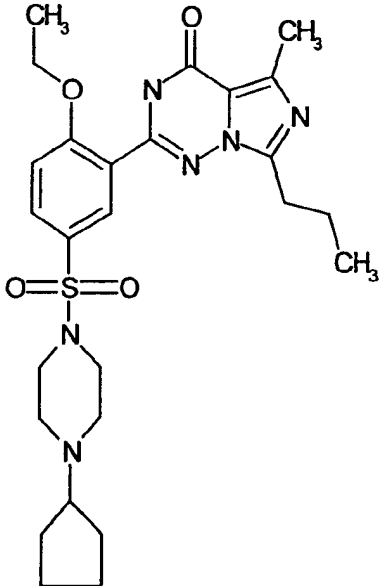
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
120		517,6522	71	518
121		561,7058	92	562
122		539,6586	85	540

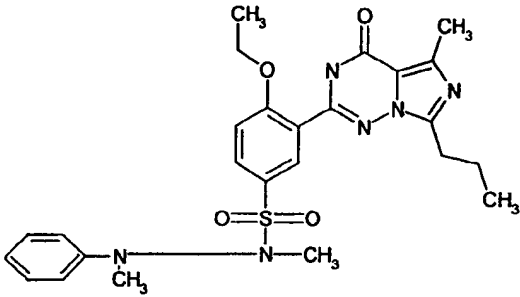
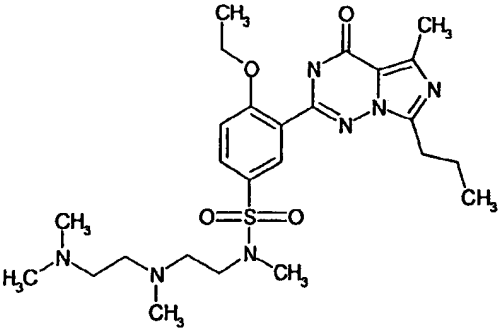
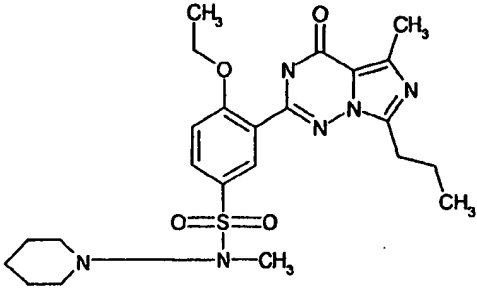
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
123		518,6834	87	519
124		588,1307	30	588
125		550,685	83	551

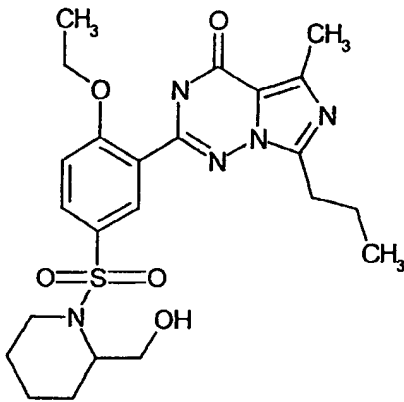
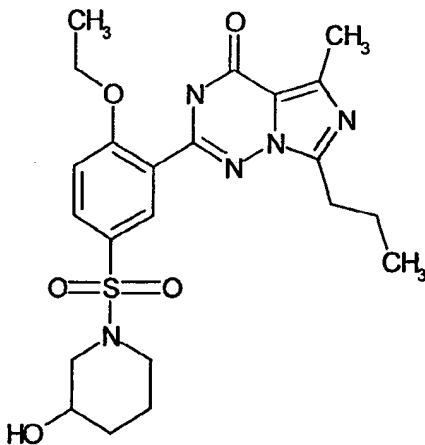
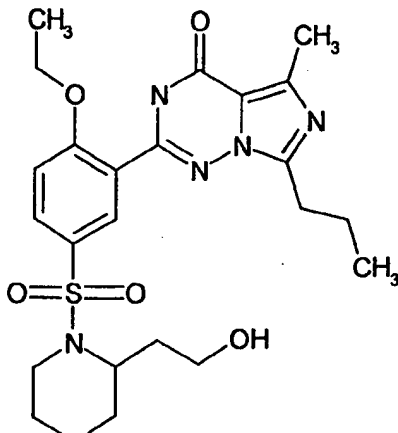
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
126		542,7057	77	543
127		502,6404	91	503
128		490,6292	45	491

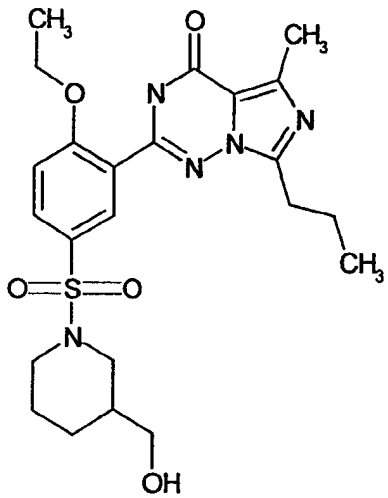
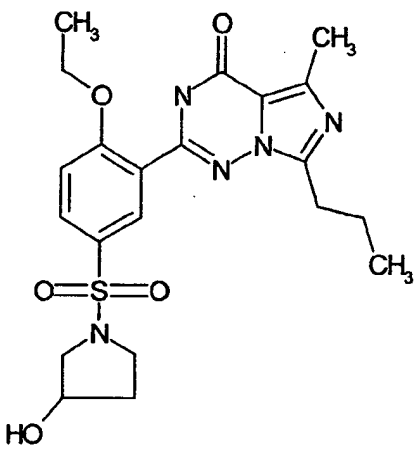
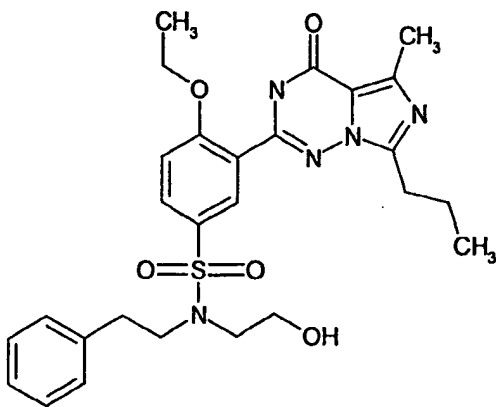
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
129		568,7003	66	569
130		534,6828	86	535
131		580,7551	95	581

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
132		576,7205	87	577
133		598,7296	60	599

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
134	 <chem>CC(C)CN1CCN(C1)S(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3ccc(cc3)C(=O)N4C=CC(=C5C(=O)N(C)C(=CN5C)CC)N4</chem>	516,6675	95	517
135	 <chem>C1CCN(C1)N2CCN(C2)S(=O)(=O)c3ccc(cc3)c4ccc(cc4)C(=O)N5C=CC(=C6C(=O)N(C)C(=CN6C)CC)N5</chem>	528,6786	80	529

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
136		538,6738	85	539
137		533,6981	68	534
138		516,6675	91	517

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
139		489,598	85	490
140		475,5709	83	476
141		503,6251	85	504

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
142		489,598	91	490
143		461,5438	78	462
144		539,6586	88	540

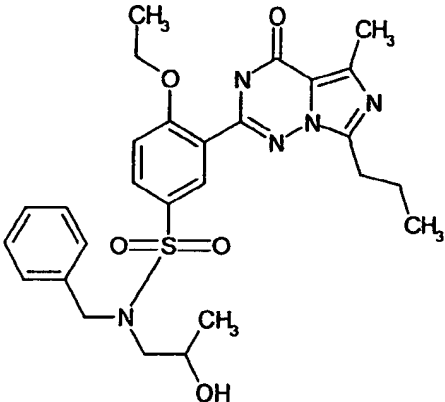
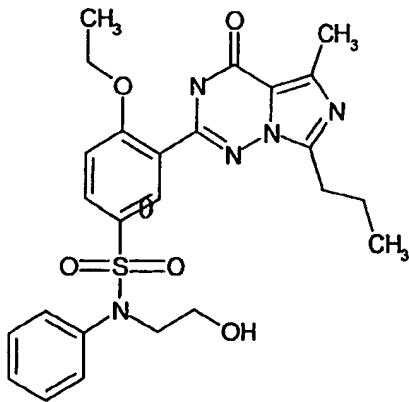
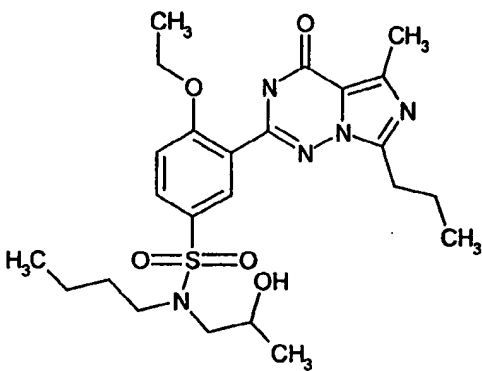
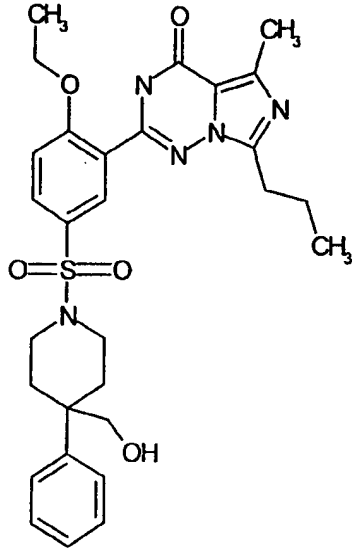
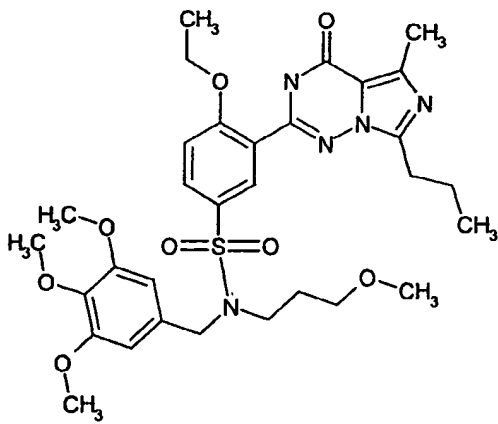
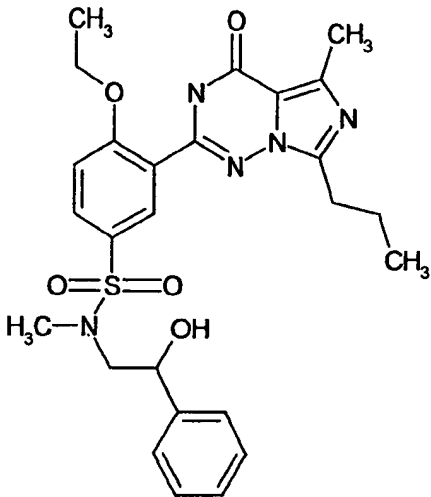
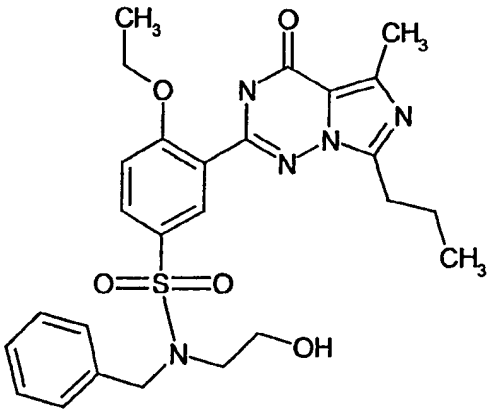
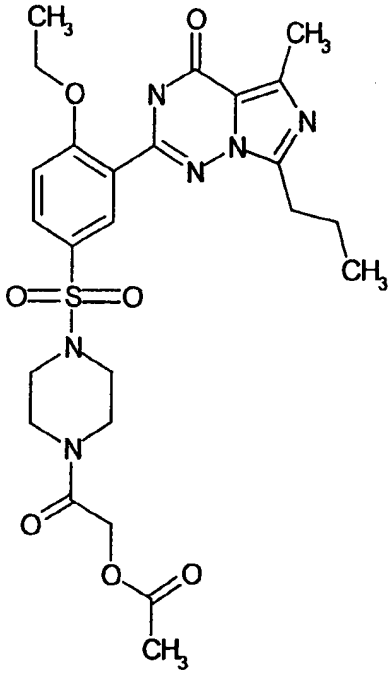
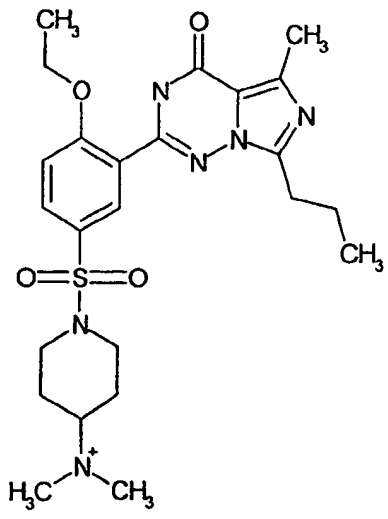
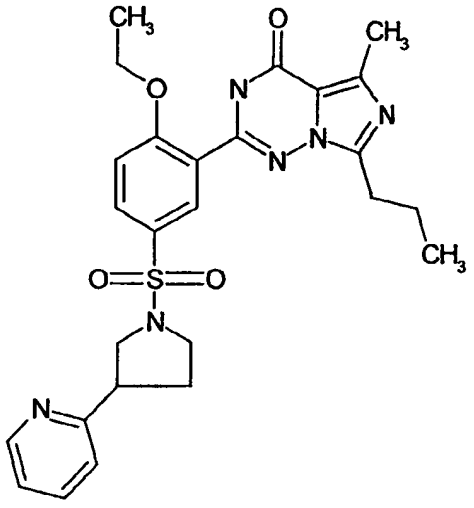
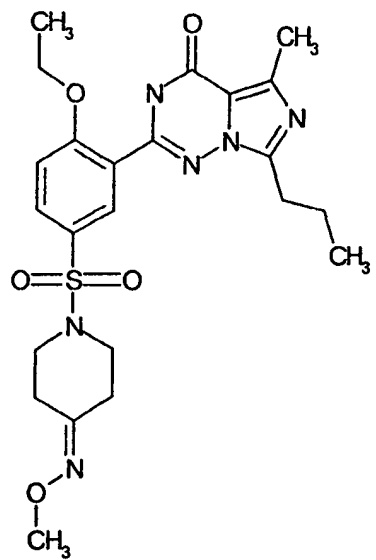
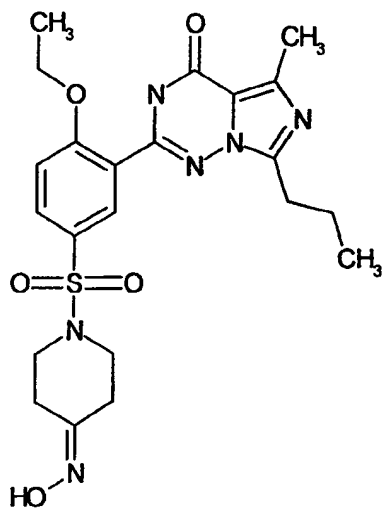
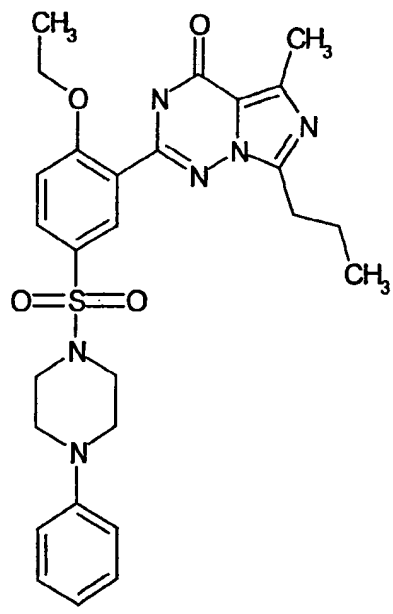
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	MZ+H
145		539,6586	58	538
146		511,6044	80	512
147		505,6411	90	506

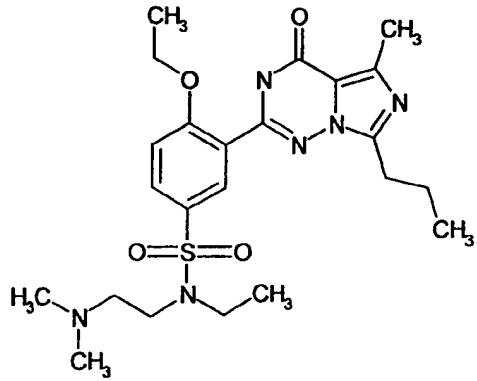
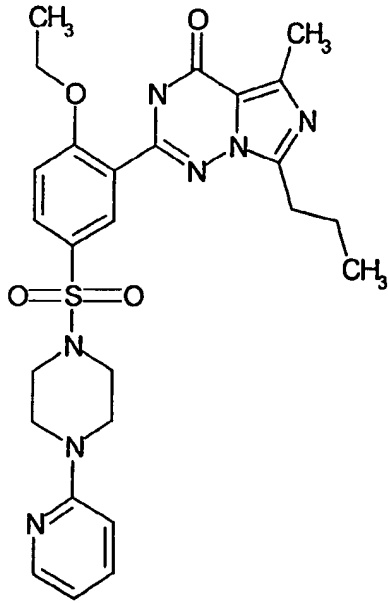
Tabelle 3:				
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
148		565,70	38	566
149		643,77	85	644

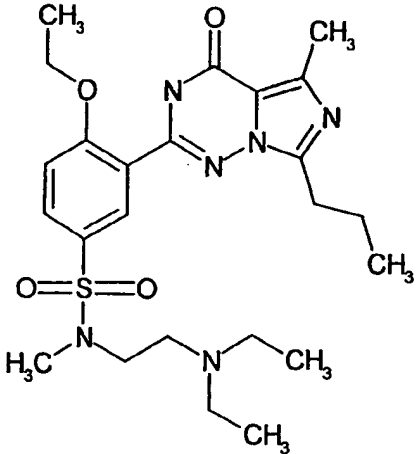
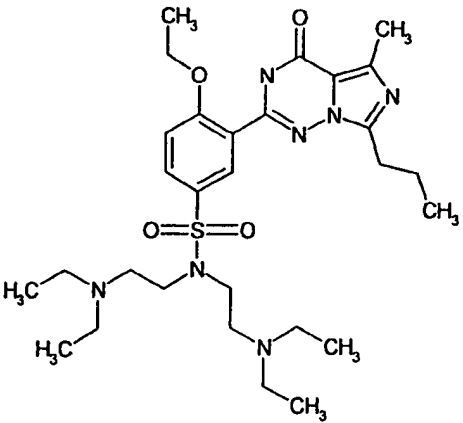
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
150		525,63	80	526
151		525,63	78	526

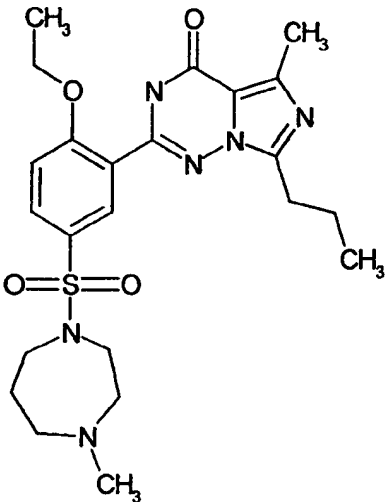
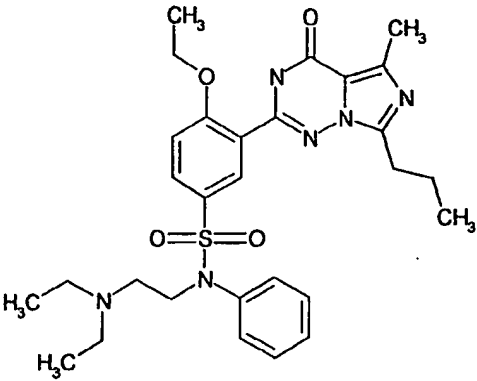
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
152		560,63	51	561
153		503,65	78	504

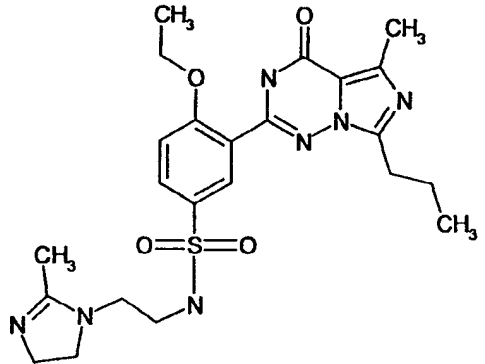
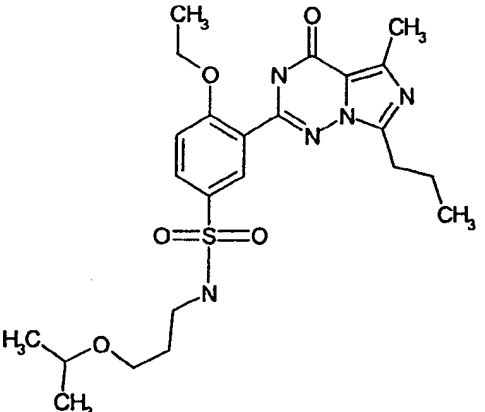
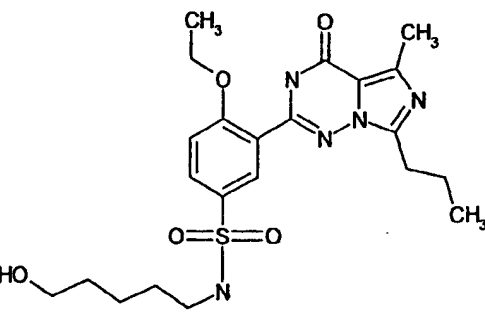
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
154		522,63	82	523
155		502,60	84	503

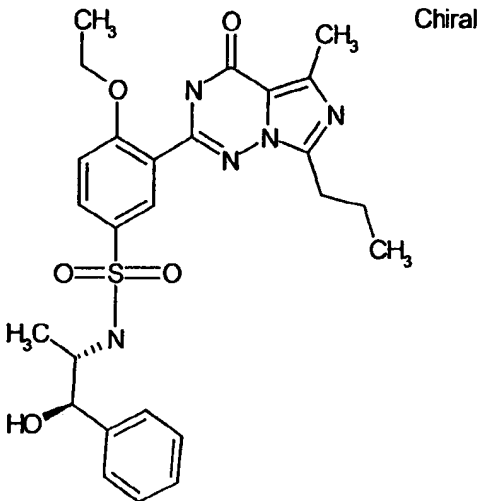
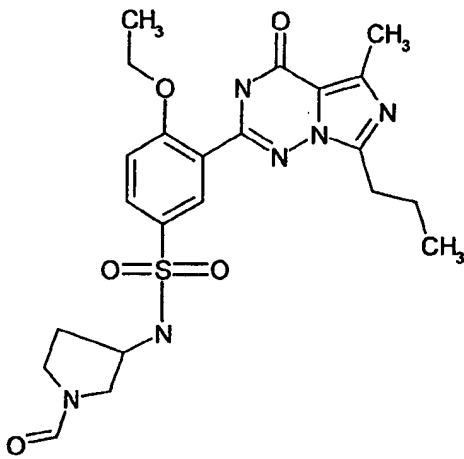
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
156		488,57	83	489
157		536,66	82	537

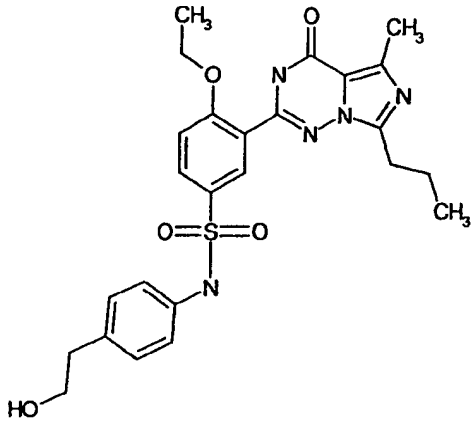
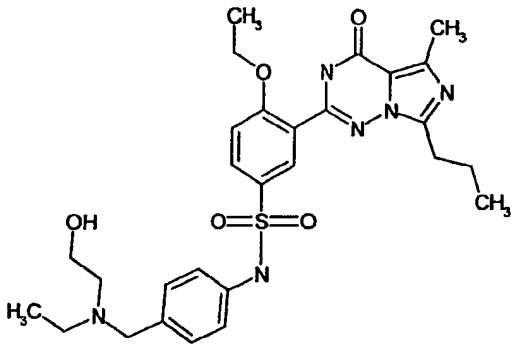
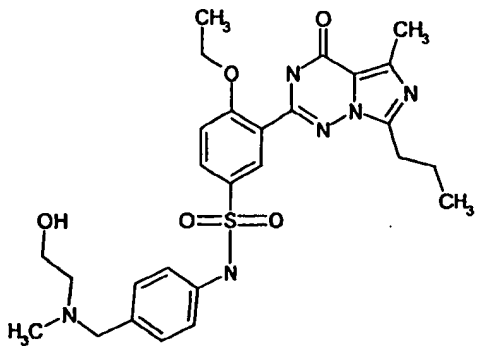
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
158		490,63	90	491
159		537,65	83	538

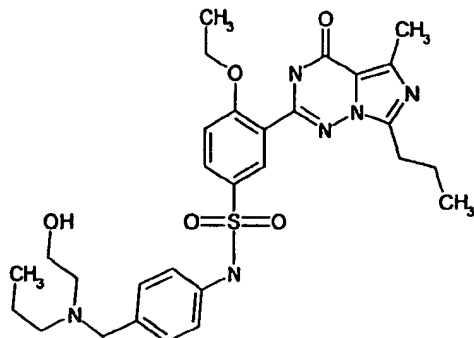
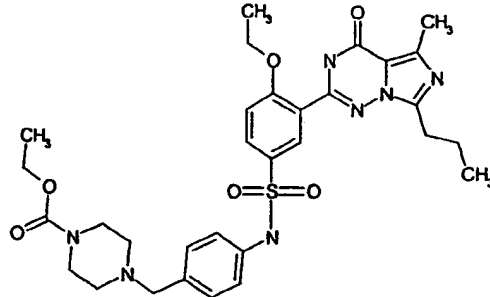
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
160		504,66	91	505
161		589,81	65	590

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
162		488,61	88	489
163		566,73	32	567

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
164		501,61	75	502
165		491,61	91	492
166		477,59	73	478

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
167	<p>Chiral</p> 	525,63	81	526
168		488,57	70	489

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
169		511,60	76	512
170		568,70	50	569
171		554,67	63	555

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
172		582,73	50	583
173		637,76	30	638

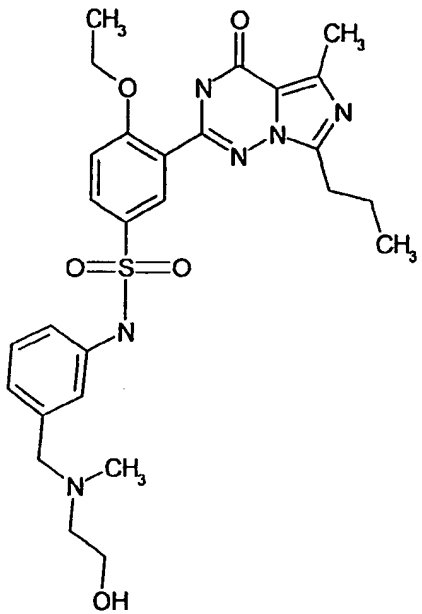
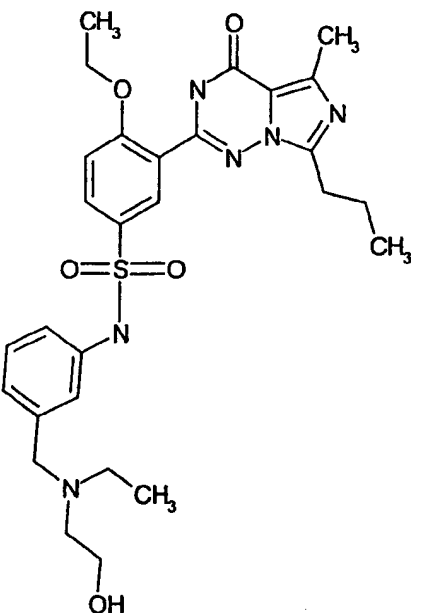
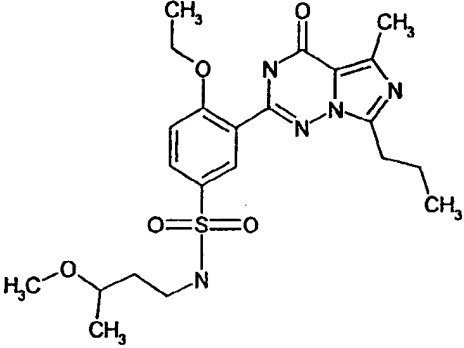
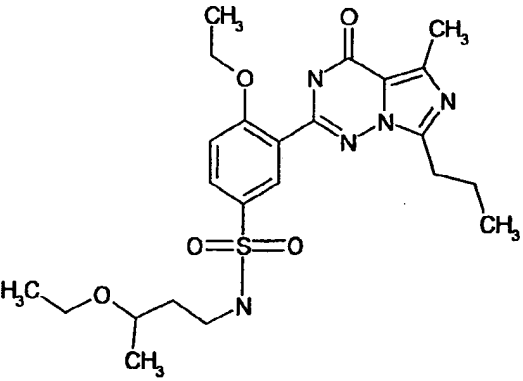
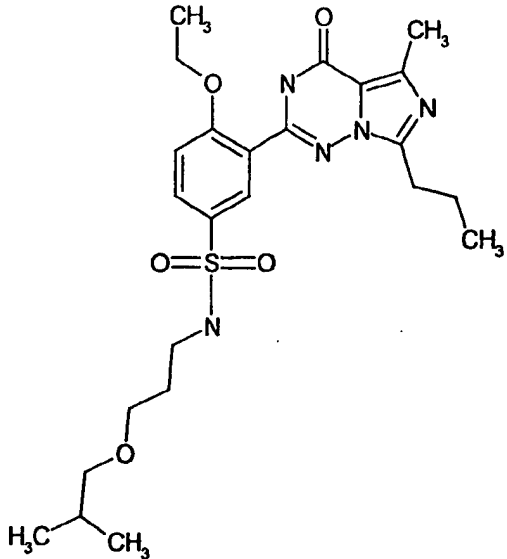
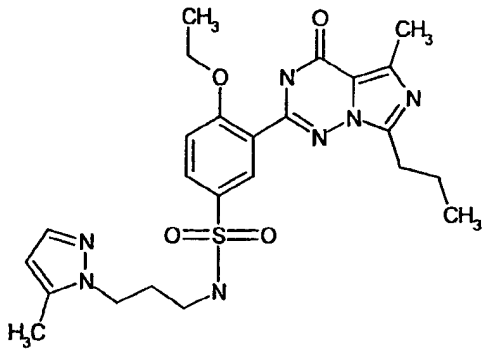
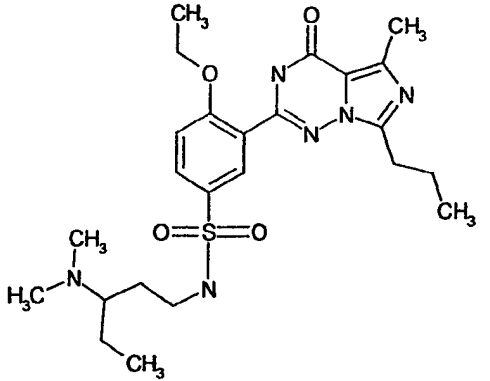
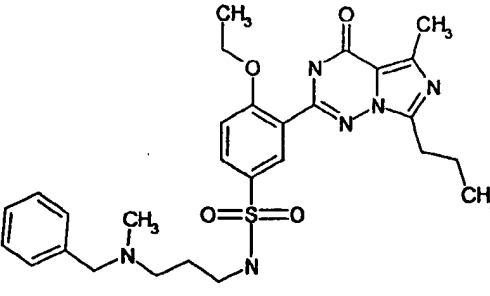
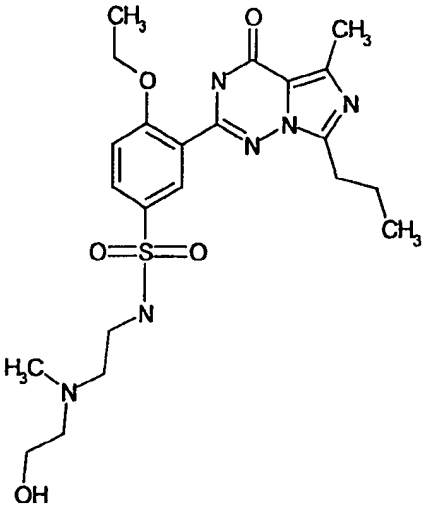
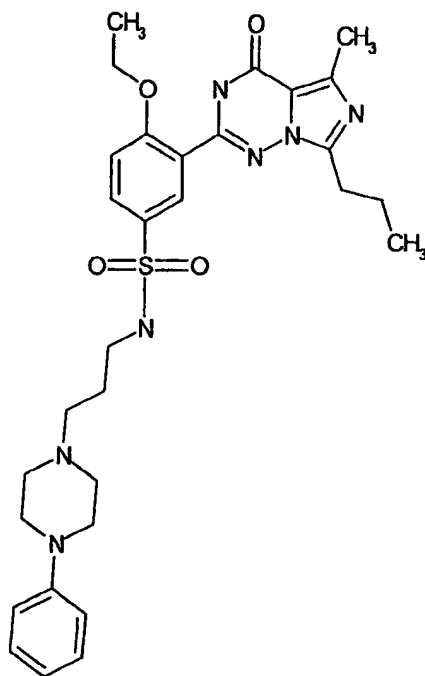
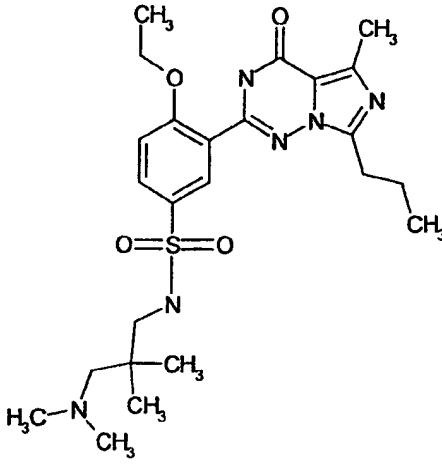
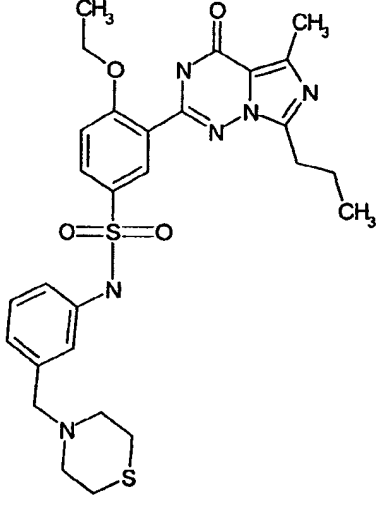
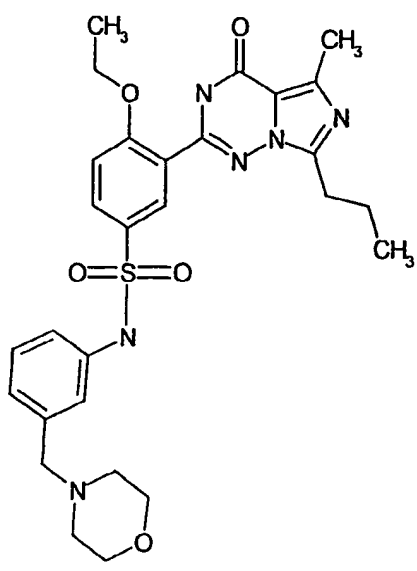
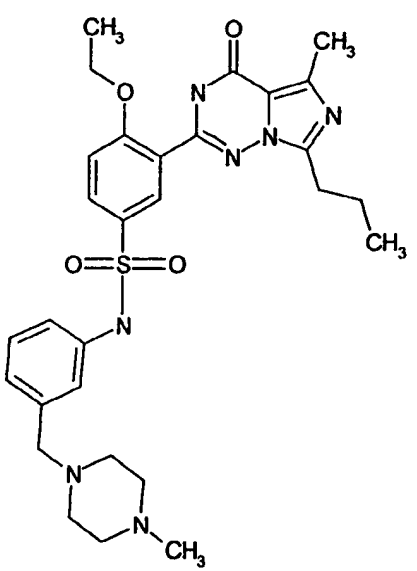
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz + H
174	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N(CCNCCO)C2=CC=CC=C2)C3=NC(=O)N(C)C(=CN3)CC</chem>	554,67	70	555
175	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N(CCNCCO)CC)C2=CC=CC=C2)C3=NC(=O)N(C)C(=CN3)CC</chem>	568,70	44	569

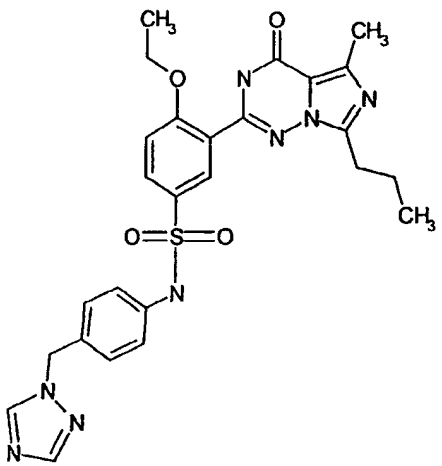
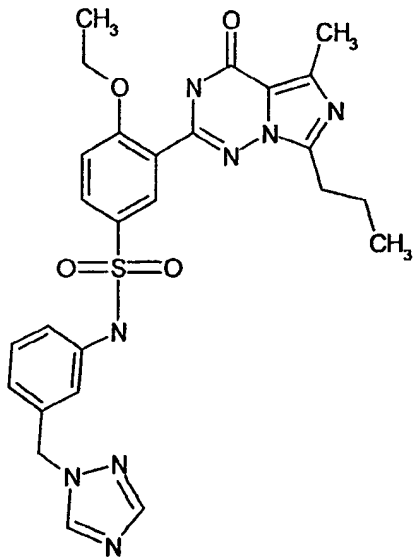
Tabelle 4:				
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
176		477,59	82	478
177		491,61	89	492
178		505,64	88	506

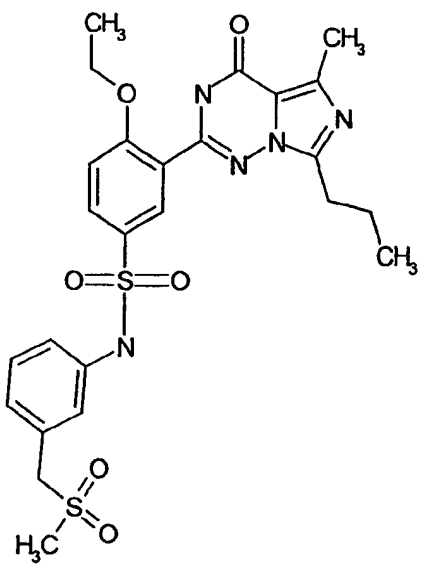
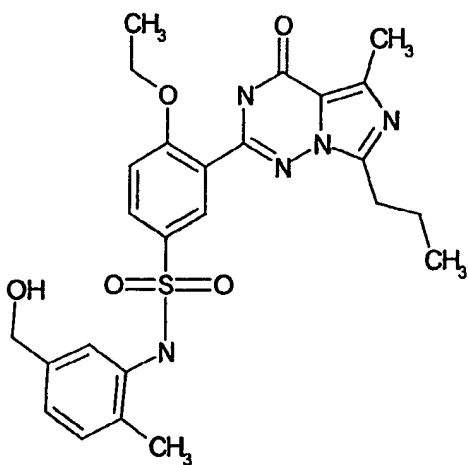
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
179		513,62	47	514
180		504,66	83	505
181		552,70	83	553

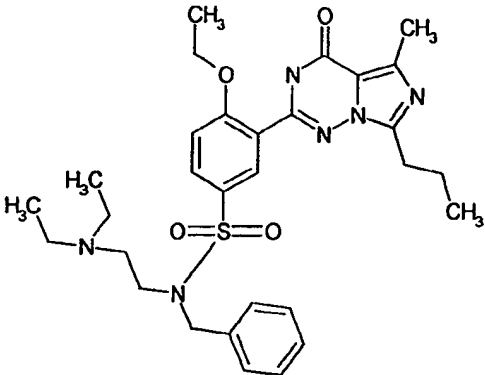
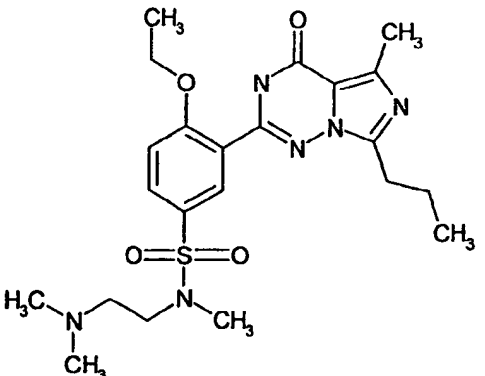
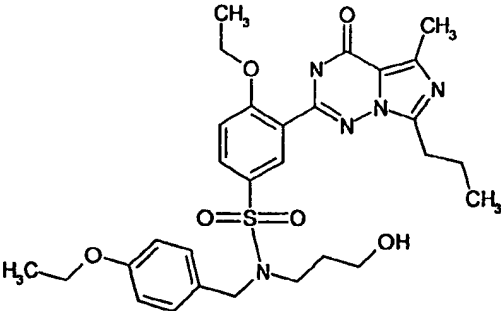
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
182		492,60	72	493
183		593,75	52	594

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
184	 <chem>CCN(C)CCNS(=O)(=O)c1ccc(OCC)cc1-c2nc3c(ncn3C)CC</chem>	504,66	82	505
185	 <chem>CCN(CS)CCNS(=O)(=O)c1ccc(OCC)cc1-c2nc3c(ncn3C)CC</chem>	582,75	59	583

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
186		566,68	60	567
187		579,73	30	580

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
188		548,63	73	549
189		548,63	72	549

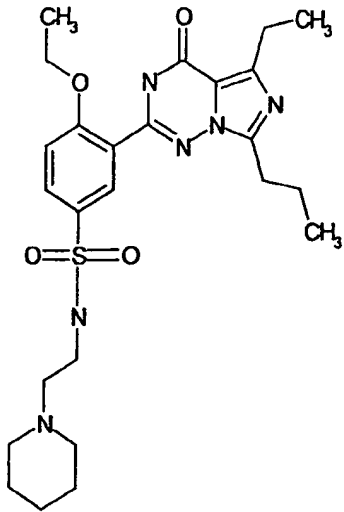
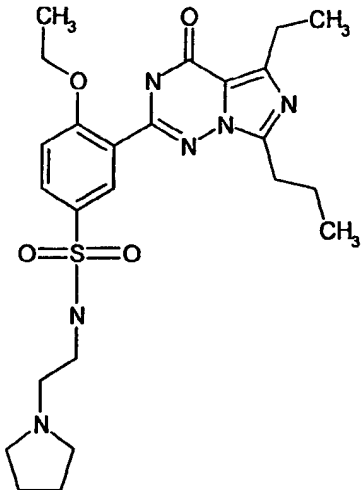
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
190		559,67	54	560
191		511,60	70	512

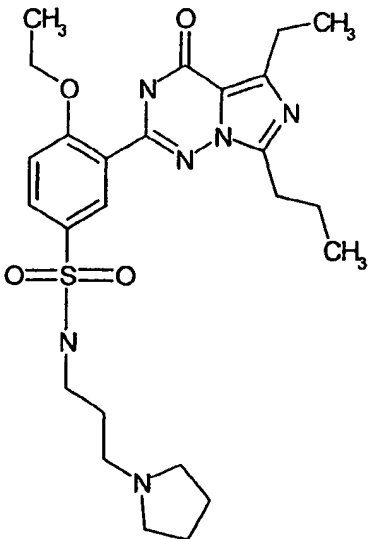
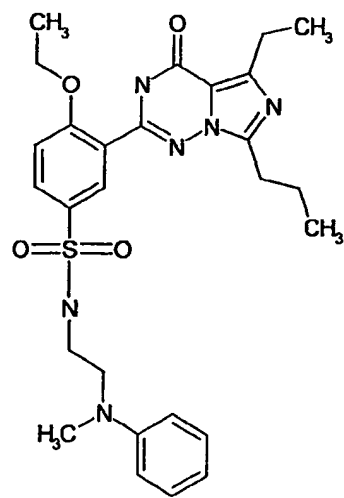
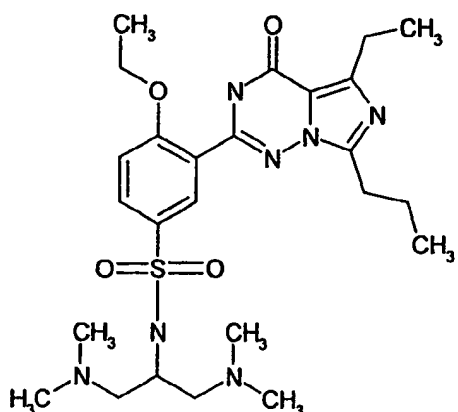
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
192		580,76	68	581
193		476,60	89	477
194		583,71	80	584

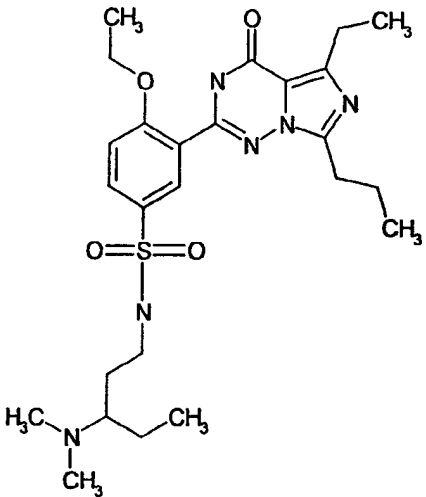
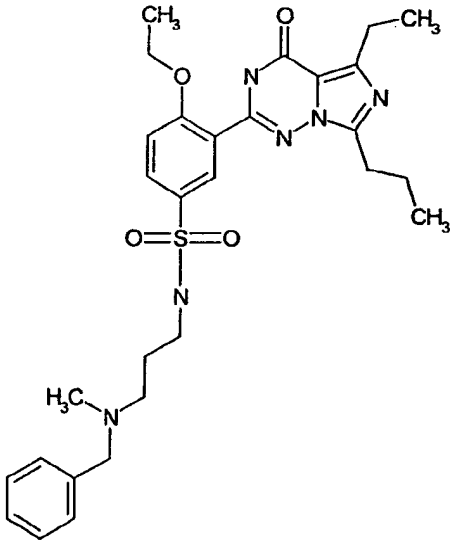
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
195	 <chem>CCCCN(S(=O)(=O)c1ccc(OC)cc1)c2nc3c(ncn3C)CC</chem>	505,64	84	506
196	 <chem>CCN(C)CCCCN(S(=O)(=O)c1ccc(OC)cc1)c2nc3c(ncn3C)CC</chem>	518,68	40	519
197	 <chem>C1CCN1CCCCN(S(=O)(=O)c1ccc(OC)cc1)c2nc3c(ncn3C)CC</chem>	528,68	82 ?	529

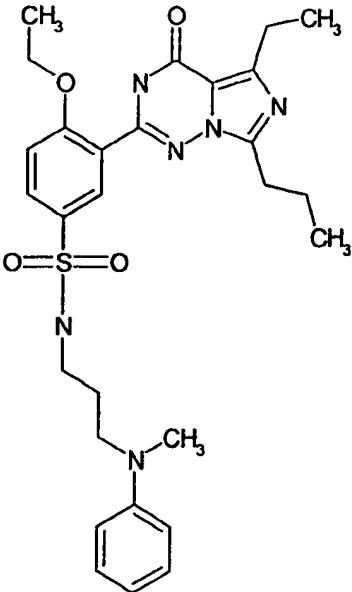
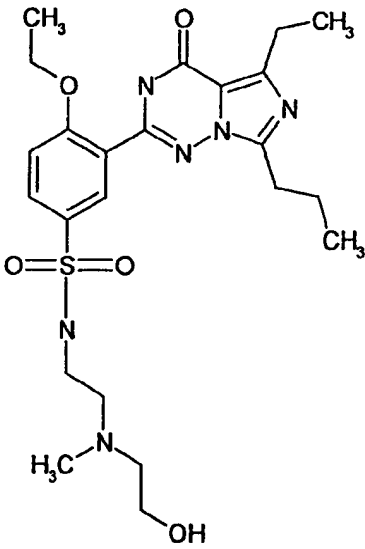
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
198	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3nc4c(nc(=O)n4CC)c5c3nc(=O)n5CC</chem>	566,68	63	567
199	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N(Cc2ccccc2)CCCCO</chem>	553,69	87	554

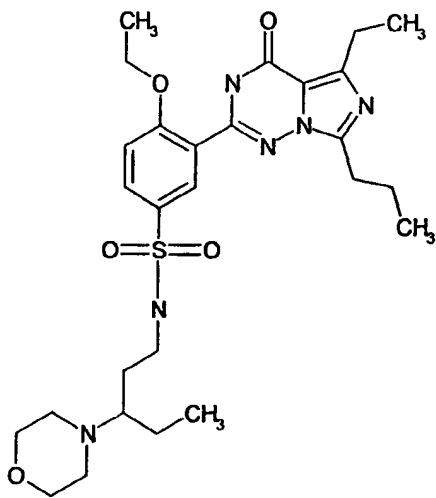
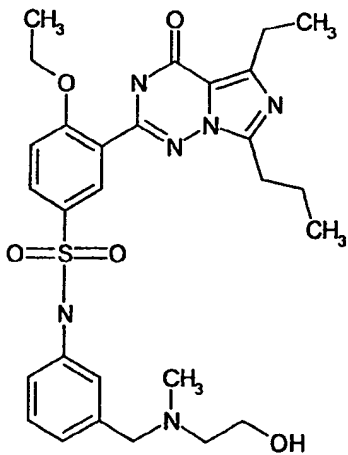
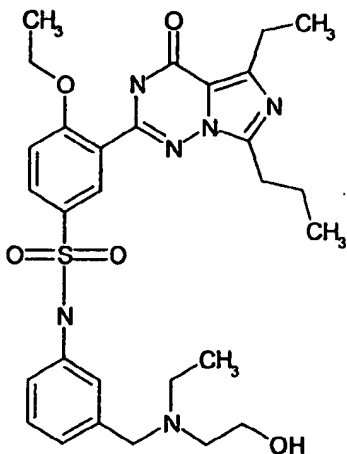
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC	Mz+H
200	 <chem>CCCCN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)OC)C4=CN5C(=N2C(=O)N(C)C=C2N5)C=C4C</chem>	491,61	84	492

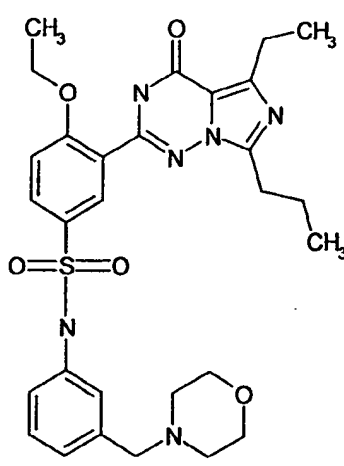
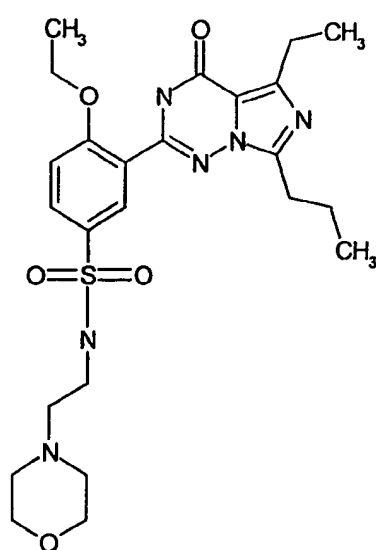
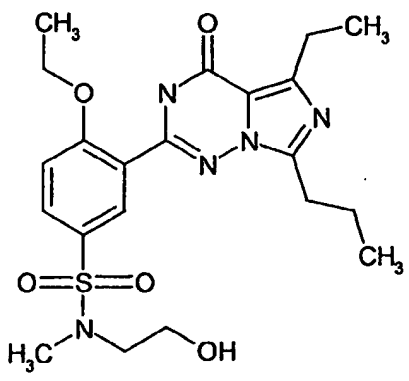
Tabelle 5				
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
201		516,67	87	517
202		502,64	84	503

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
203		516,67	87	517
204		538,67	91	539
205		533,7	85	534

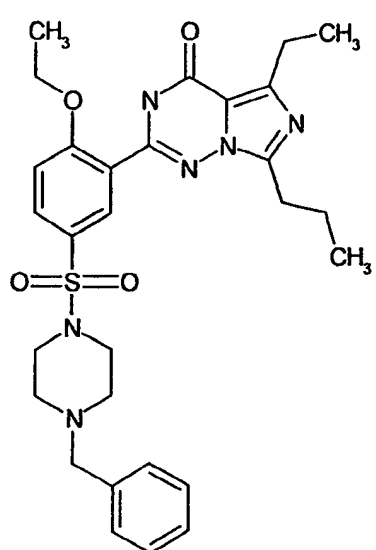
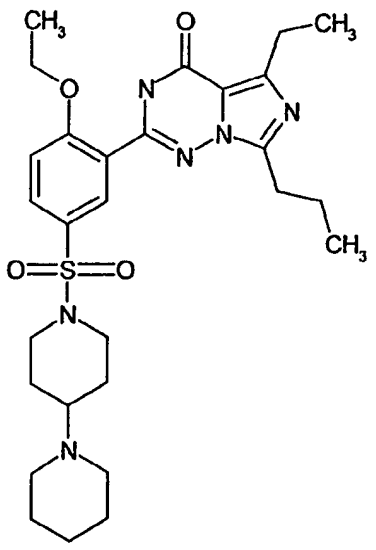
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
206		518,68	77	519
207		566,73	92	567

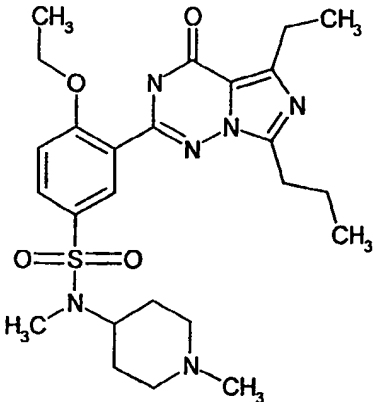
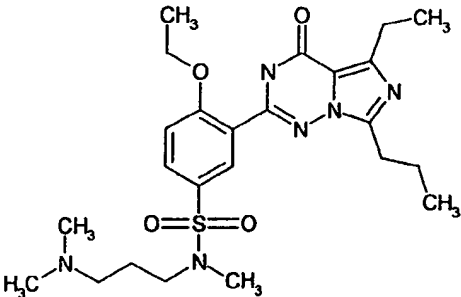
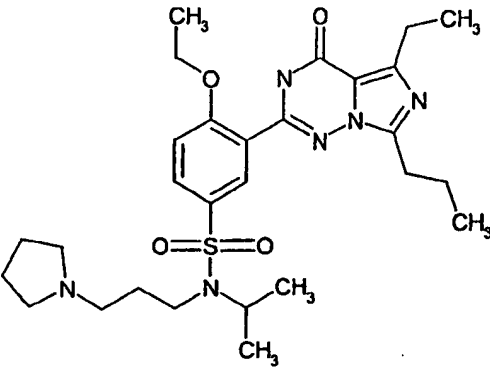
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
208	 <chem>CCN(C)CCCCS(=O)(=O)c1ccc(cc1Oc2ccc(OCC)cc2)c3nc4c(ncn3C)CC</chem>	552,7	87	553
209	 <chem>CCN(CCCO)CCCS(=O)(=O)c1ccc(cc1Oc2ccc(OCC)cc2)c3nc4c(ncn3C)CC</chem>	506,63	52	507

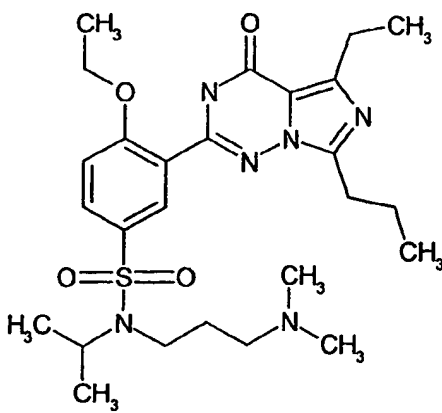
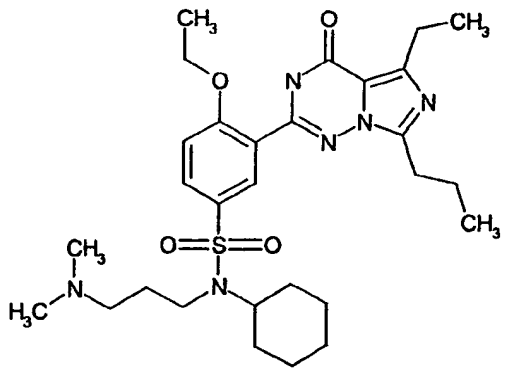
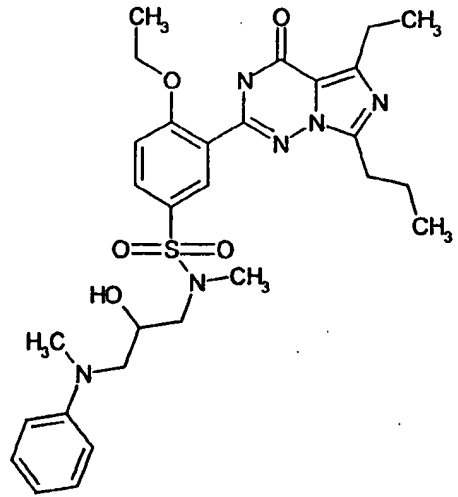
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
210		560,72	62	561
211		568,7	88	569
212		582,73	89	583

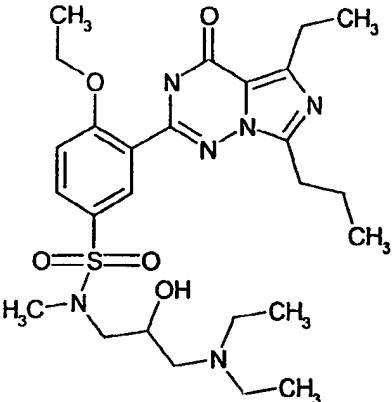
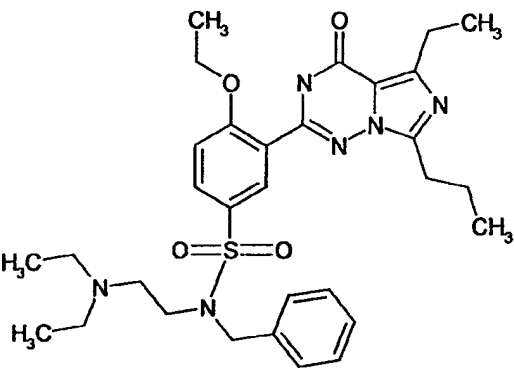
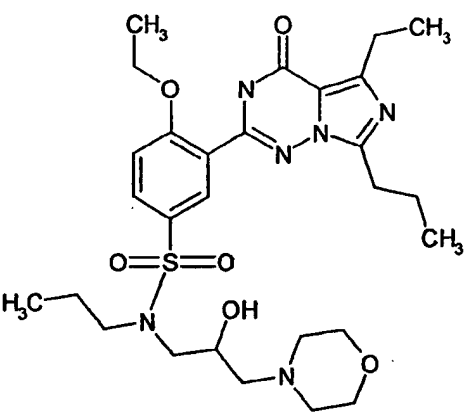
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
213		580,71	83	581
214		518,64	89	519
215		463,56	90	464

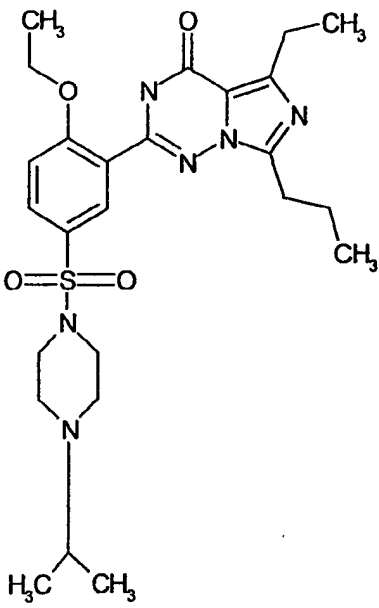
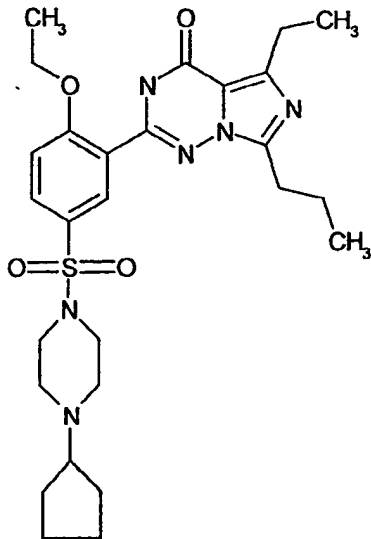
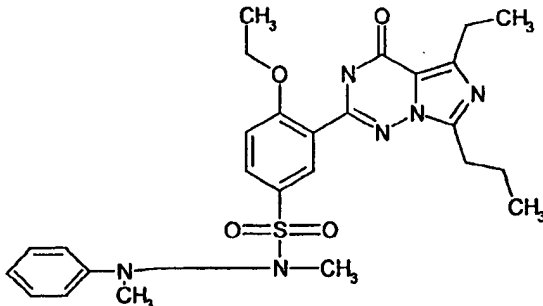
[illegible]

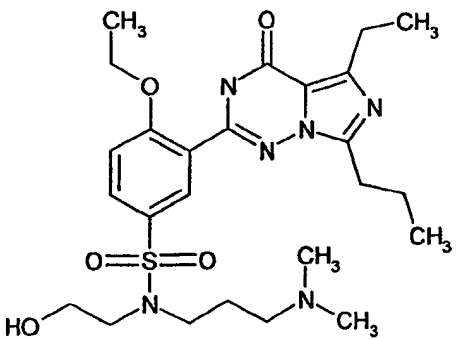
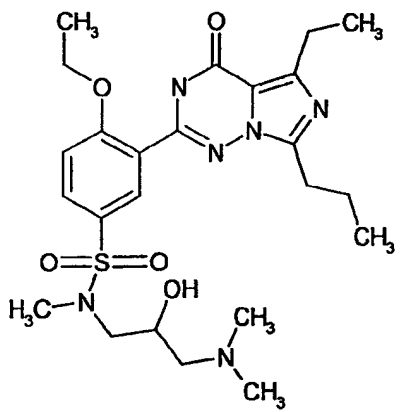
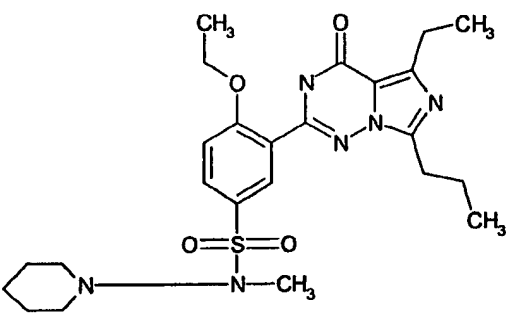
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
219		564,71	91	565
220		556,73	92	557

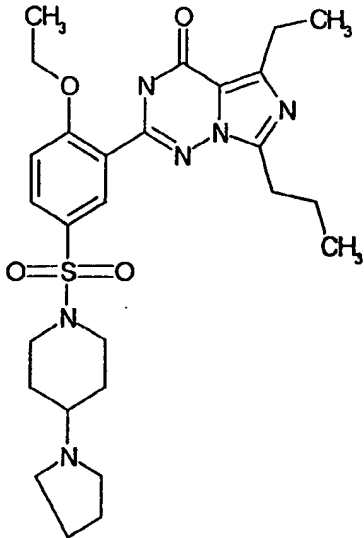
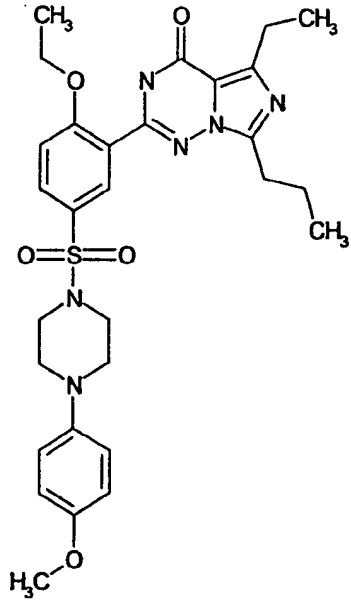
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
221		516,67	92	517
222		504,66	83	505
223		558,75	90	559

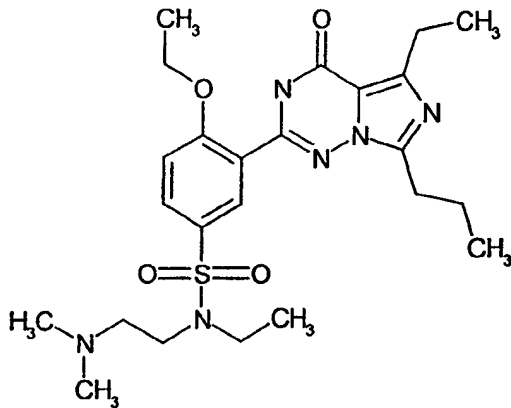
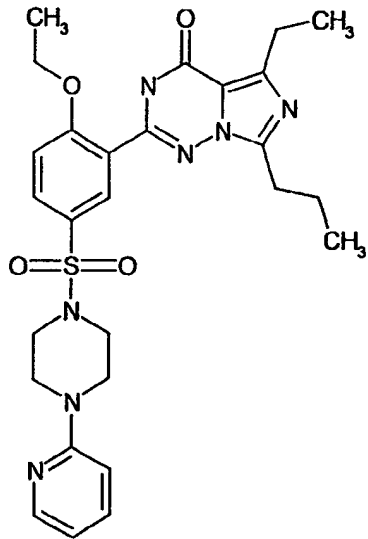
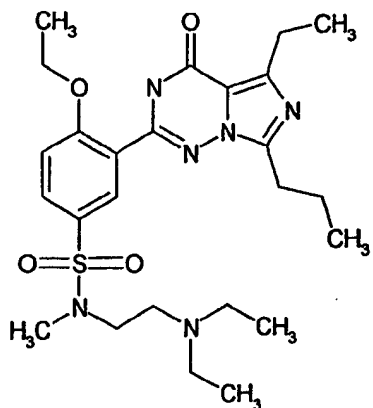
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
224		532,71	86	533
225		572,78	68	573
226		582,73	87	583

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
227		548,71	85	549
228		594,78	97	595
229		590,75	90	591

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
230		530,69	95	531
231		542,71	88	543
232		552,7	91	553

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
233		534,68	65	535
234		520,66	83	521
235		530,69	89	531

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
236		542,71	70	543
237		580,71	81	581

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
238		504,66	81	505
239		551,67	86	552
240		518,68	85	519

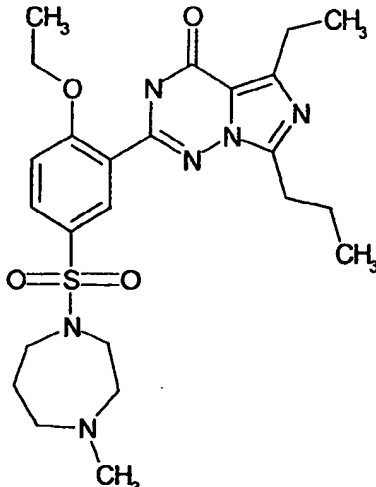
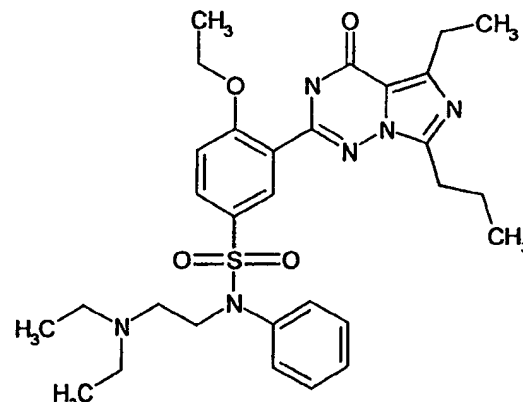
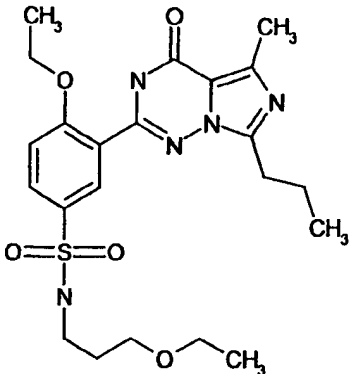
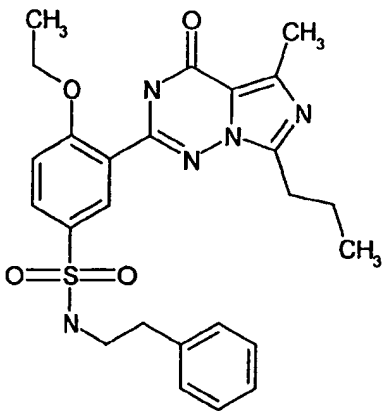
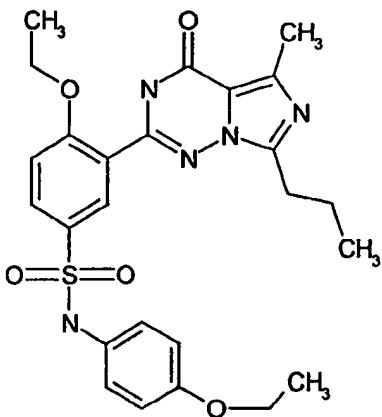
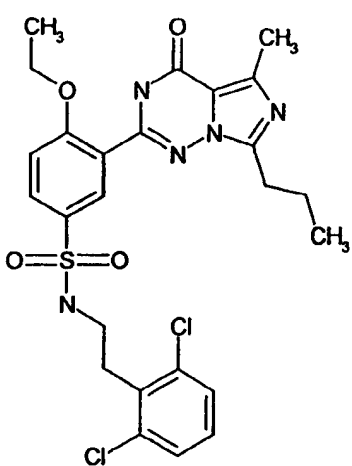
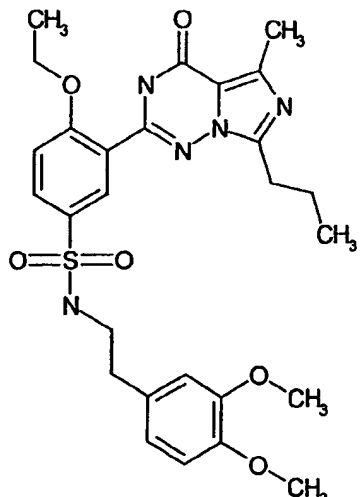
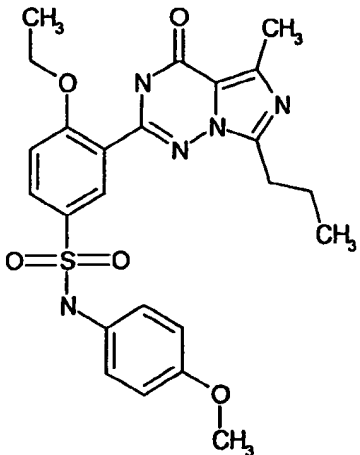
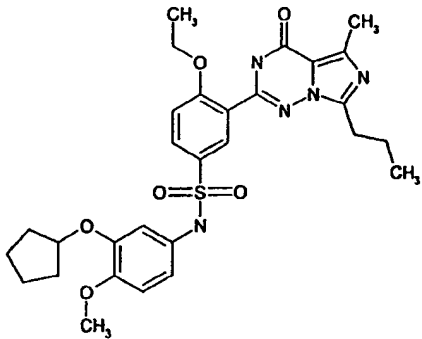
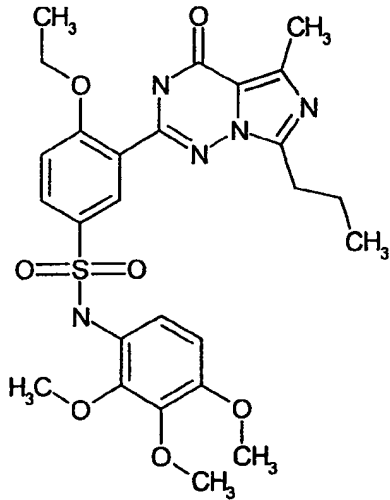
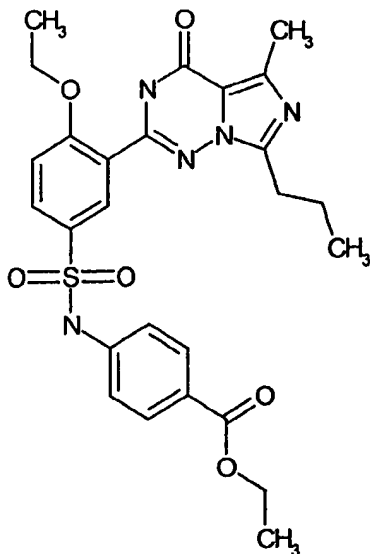
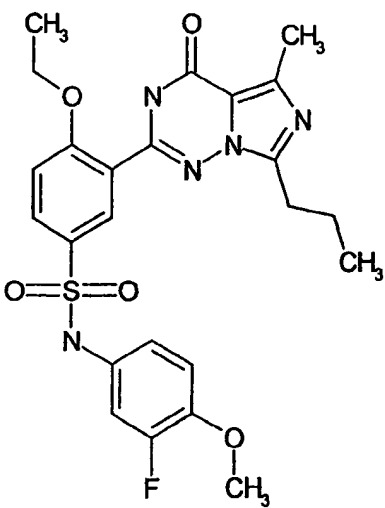
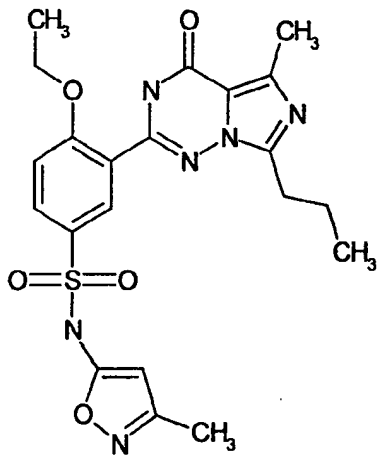
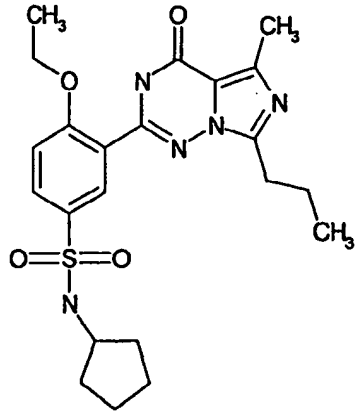
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
241		502,64	85	503
242		580,76	79	581

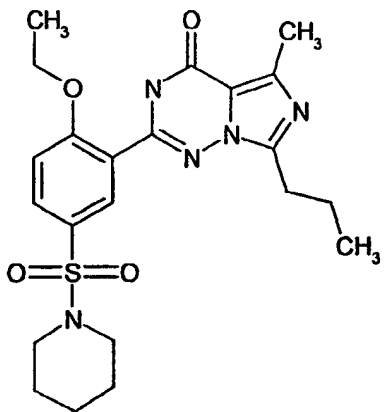
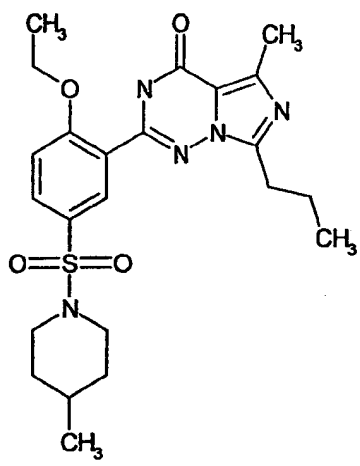
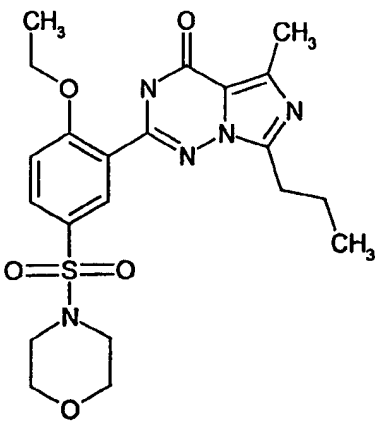
Tabelle 6				
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
243		477,5869	86	478
244		495,605	62	496
245		511,6044	50	512

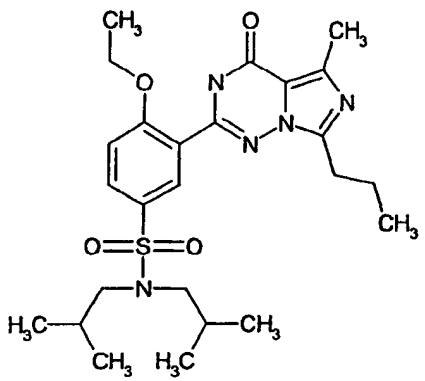
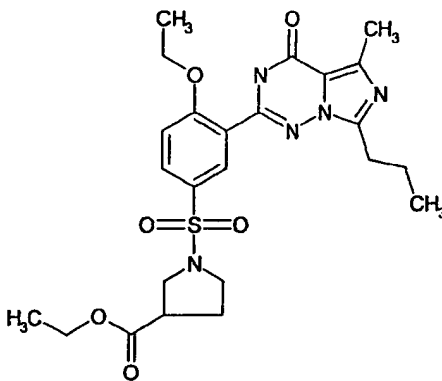
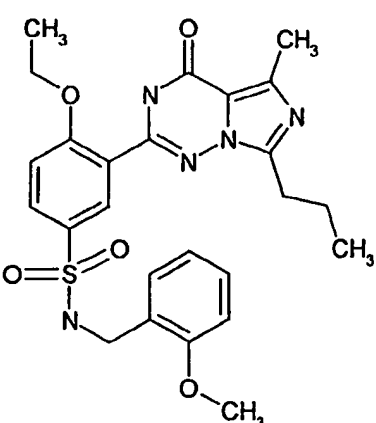
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
246		564,495	40	565
247		555,658	61	556
248		497,5773	60	498

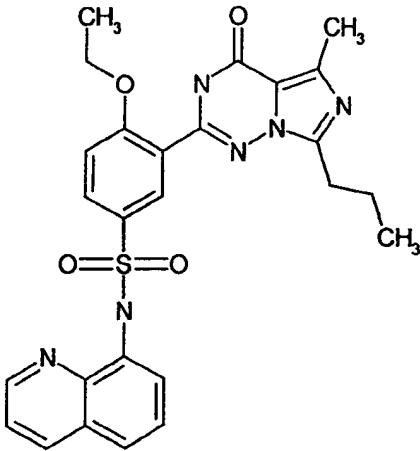
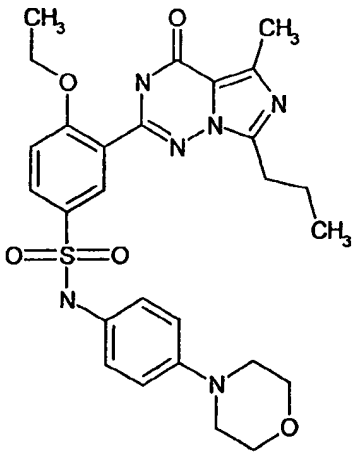
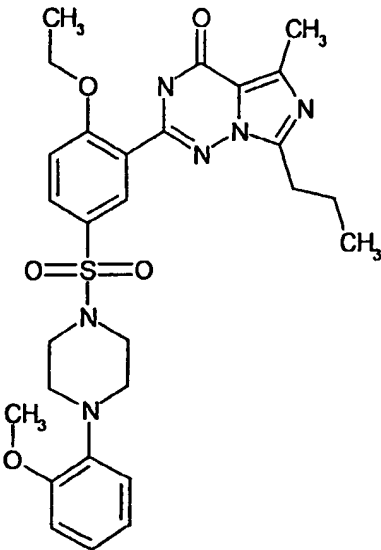
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
249		581,6963	77	582
250		557,6303	76	558
251		539,615	74	540

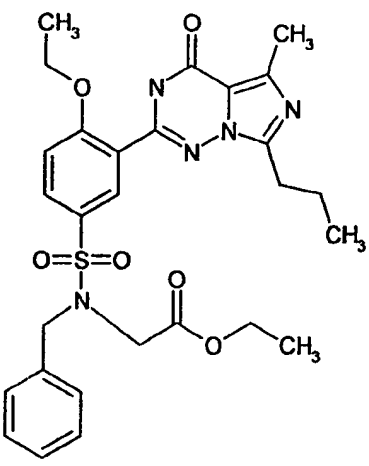
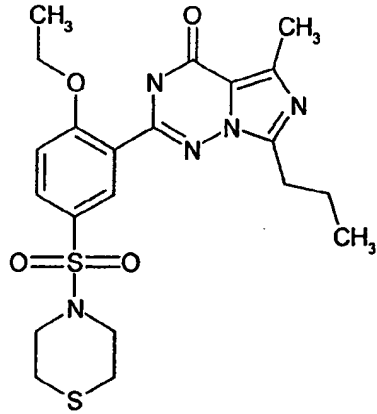
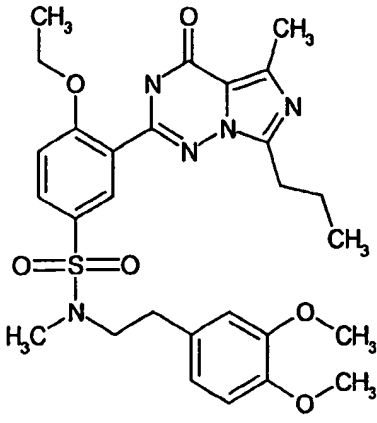
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
252		515,5677	64	516
253		472,5266	38	473
254		459,5715	88	460

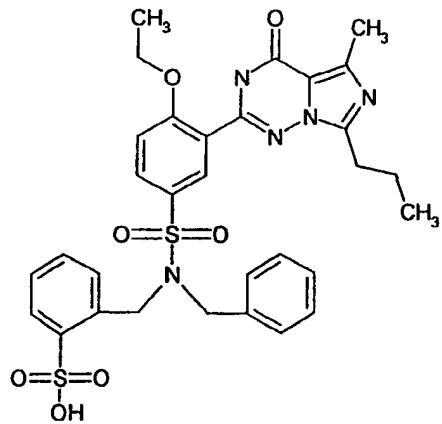
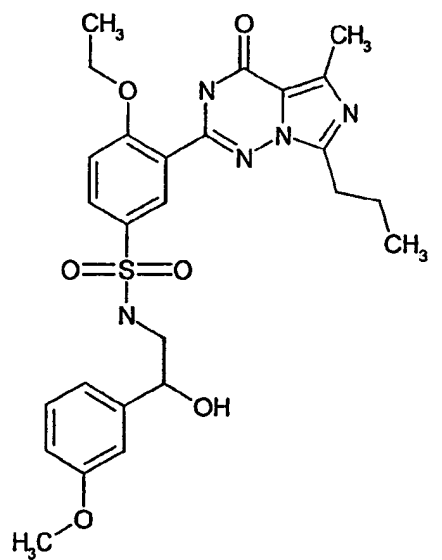
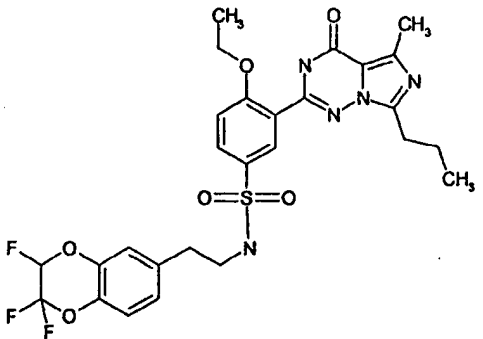
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
255	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)Nc2nc(C)cnc2C3=CC=CC=C3OC(F)(F)F</chem>	551,5486	78	552
256	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)NCCc2ccc(cc2)S(=O)(=O)N</chem>	574,6824	59	575
257	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)NS(=O)(=O)NCCc2ccc(O)cc2</chem>	497,5773	40	498

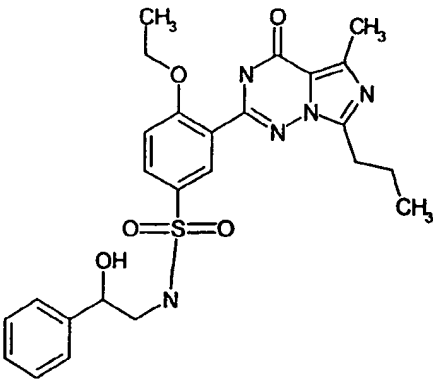
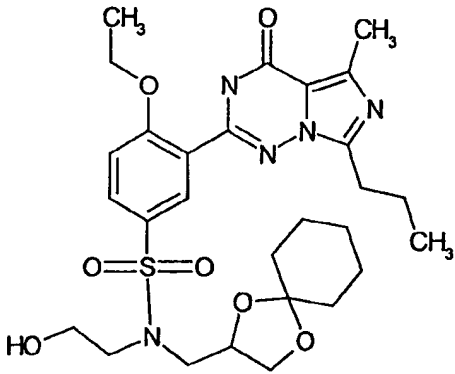
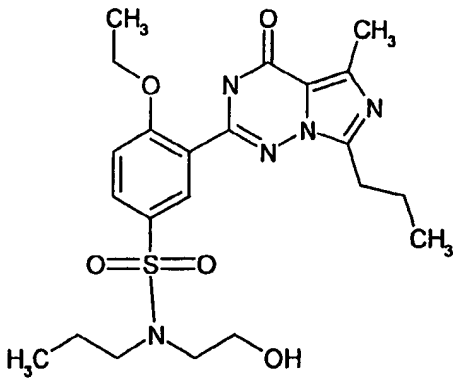
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
258		459,5715	90	460
259		473,5986	80	474
260		461,5439	83	462

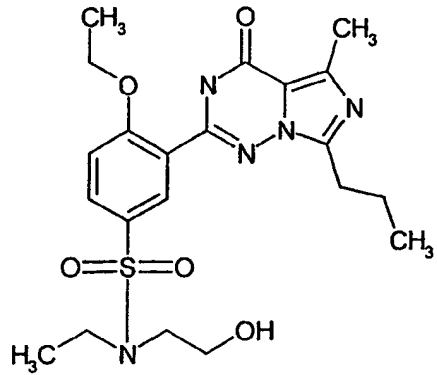
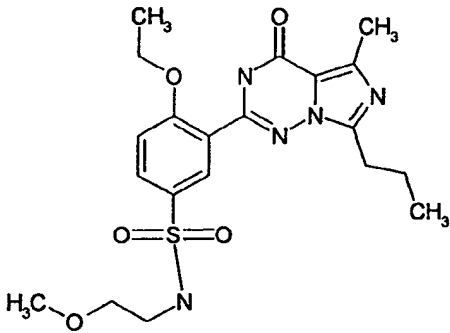
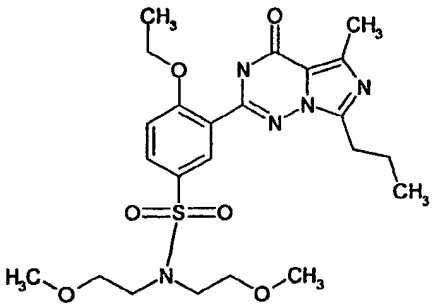
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
261		503,6687	71	504
262		517,6086	71	518
263		511,6044	76	512

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
264		518,5989	74	519
265		552,6573	91	553
266		566,6844	71	567

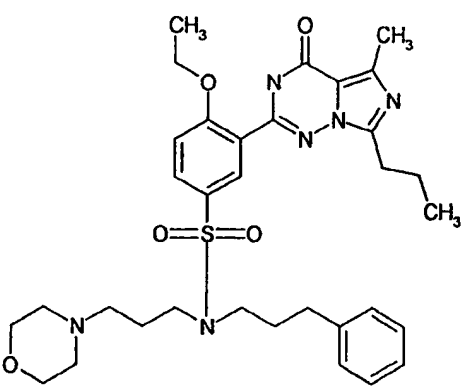
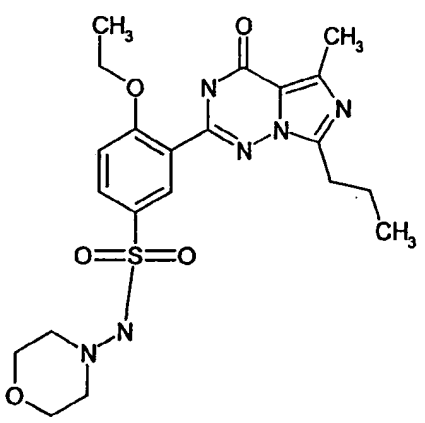
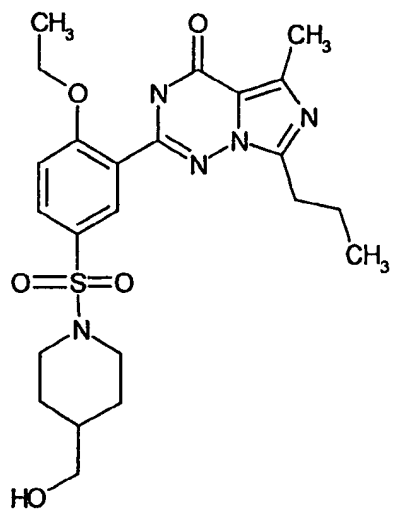
Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
267		567,6692	48	568
268		477,6084	90	478
269		569,6851	73	570

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
270		651,766	65	652
271		541,6309	71	542
272		607,6133	39	608

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
273		511,6044	92	512
274		589,7164	>95	590
275		477,5869	>95	478

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
276	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=NC(=O)c3c(C)nn(CCC)n3C2=O)NS(=O)(=O)CCO</chem>	463,5598	64	464
277	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=NC(=O)c3c(C)nn(CCC)n3C2=O)NS(=O)(=O)CCOC</chem>	449,5327	>95	450
278	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C2=NC(=O)c3c(C)nn(CCC)n3C2=O)NS(=O)(=O)CCOC(C)C</chem>	507,6134	>95	508

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
279	 <chem>CCOC(=O)N1CCN(C1S(=O)(=O)c2ccc(OCC)cc2)c3nc4c(nc(=O)n4c3CC)C</chem>	532,6232	>95	533
280	 <chem>CC(C)C(=O)N1CCN(C1S(=O)(=O)c2ccc(OCC)cc2)c3nc4c(nc(=O)n4c3CC)C</chem>	560,6775	89	561

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	HPLC	MZ+H
281	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1S(=O)(=O)N(CCCN2CCOCC2)CCCC3=CC=CC=C3)c4nn5c(cnn5C)C(=O)C4</chem>	636,8199	88	637
282	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1S(=O)(=O)NN2CCOCC2)c3nn4c(cnn4C)C(=O)C3</chem>	476,5585	50	477
283	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1S(=O)(=O)N2CCN(CC2)CCO)c3nn4c(cnn4C)C(=O)C3</chem>	489,5981	93	490